

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I



**Estudio comparativo de estabilidad fisicoquímica y
disponibilidad in vitro de ketoprofeno en formas tópicas
desarrolladas con nuevos excipientes**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Olga Buesa Martínez

Director

Manuel Córdoba Borrego

Madrid

ISBN: 978-84-8466-819-0

© Olga Buesa Martínez, 1995

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

**ESTUDIO COMPARATIVO DE ESTABILIDAD
FISICOQUÍMICA Y DISPONIBILIDAD *IN VITRO* DE
KETOPROFENO EN FORMAS TÓPICAS
DESARROLLADAS CON NUEVOS EXCIPIENTES**

TESIS DOCTORAL

OLGA BUESA MARTÍNEZ

MADRID, Febrero de 1995

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**ESTUDIO COMPARATIVO DE ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA Y
DISPONIBILIDAD *IN VITRO* DE KETOPROFENO EN FORMAS TÓPICAS
DESARROLLADAS CON NUEVOS EXCIPIENTES**

Memoria presentada para optar al
grado de Doctora en Farmacia por:

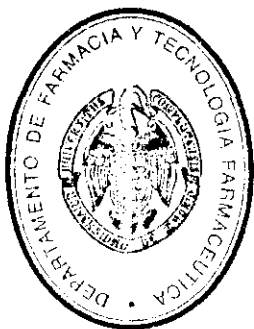
OLGA BUESA MARTÍNEZ

Madrid, Febrero de 1995

D. JOSE LUIS LASTRES GARCÍA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que la presente memoria experimental y bibliográfica, elaborada por la graduada en Farmacia D^a OLGA BUESA MARTÍNEZ, ha sido realizada en este Departamento bajo la dirección del Dr. D. Manuel Córdoba Borrego, Profesor Numerario de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y hallándose concluida, autorizamos su presentación a fin de que sea juzgada por el Tribunal correspondiente.

Madrid, 1 de Febrero de 1995



Director del Departamento

Director de la Tesis

A Jesús

A mis padres y a mi tía

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento al profesor Dr. D. Manuel CÓRDOBA BORREGO, quien me ha orientado y aconsejado en todo momento, por el constante estímulo y apoyo en la dirección y realización de la presente memoria.

Asimismo al profesor Dr. D. José Luis Lastres García, por haberse realizado este trabajo experimental en el Departamento a su cargo.

Finalmente, también quisiera manifestar mi agradecimiento a todos los *compañeros, profesores y personal del Departamento por su ayuda y amistad que siempre me han ofrecido.*

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO.....	15
 <u>PARTE GENERAL</u>	
1. FORMULACIONES TÓPICAS, VEHÍCULOS DERMATOLÓGICOS Y TECNOLOGÍA PREPARATORIA.....	18
1.1 Formulaciones tópicas.....	18
1.2 Elección del vehículo dermatológico.....	19
1.3 Agentes tensioactivos.....	21
1.4 Tecnología preparatoria.....	22
1.4.1 Mezcladoras o agitadores.....	22
1.4.2 Molinos coloidales o turbo-agitadores.....	23
1.4.3 Acoplamiento de turbo-agitador y mezcladora de baja velocidad.....	23
1.4.4 Homogenización.....	24
1.5 Estudio preliminar de los excipientes.....	24
1.5.1 Excipientes clásicos.....	24
1.5.1.1 Cera de abejas.....	24
1.5.1.2 Vaselinas.....	25
1.5.1.3 Lanolina.....	26
1.5.1.4 Alcohol estearílico.....	26
1.5.1.5 Lauril sulfato sódico.....	26
1.5.1.6 Propilenglicol.....	26

	Página
1.5.2 Excipientes modernos.....	27
1.5.2.1 Polímeros carboxivinílicos (Carbopol [®]).....	27
1.5.2.2 Glicéridos polioxietilénicos (Labrafil [®]).....	28
1.5.2.3 Excipiente anhidro hidrófilo WL 1108.....	30
1.5.2.4 Tricapro-caprilato de glicerol (Labrafac [®] lipófilo).....	30
1.5.2.5 Ésteres de glicerol y de polioxietilenglicoles (Gelot [®] 64).....	31
1.5.2.6 Palmitoestearato de glicol asociado a un derivado fosfórico de alcohol graso (Sedefos [®] 75).....	32
1.5.2.7 Derivado hidrófilo de cera de abejas (Apifil [®]).....	33
1.5.2.8 Derivado de cera y ésteres de ácidos grasos saturados y de polialcoholes (Apifac [®]).....	34
1.5.2.9 Miristato de octil dodecilo.....	34
1.5.2.10 Isostearato de isostearilo.....	35
 2. KETOPROFENO. DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO, PERFIL CLÍNICO Y JUSTIFICACIÓN A LAS FORMAS GALÉNICAS DERMATOLÓGICAS.....	 37
2.1 Descripción química.....	37
2.1.1 Nomenclatura.....	37
2.1.2 Fórmula.....	37
2.1.3 Peso molecular.....	38
2.1.4 Caracteres organolépticos.....	38
2.1.5 Propiedades físicas.....	38
2.2 Descripción terapéutica y clasificación.....	39

	Página
2.3 Farmacocinética por vía tópica.....	41
2.4 Justificación a la formulación de ketoprofeno en formas galénicas tópicas.....	41

PARTE EXPERIMENTAL

3. ESQUEMA DE TRABAJO.....	44
4. CARACTERIZACIÓN, IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE KETOPROFENO. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	45
4.1 Materiales y equipos.....	45
4.1.1 Materiales.....	45
4.1.2 Equipos.....	45
4.2 Caracterización e identificación de ketoprofeno.....	45
4.2.1 Caracteres organolépticos.....	45
4.2.2 Tamaño de partícula.....	46
4.2.3 Identificación.....	49
4.3 Validación del método de análisis cuantitativo de ketoprofeno.....	49
4.3.1 Validación prospectiva del método espectrofotométrico para la determinación de ketoprofeno.....	49
4.3.2 Condiciones del método espectrofotométrico para la determinación de ketoprofeno.....	52
4.3.2.1 Técnica operatoria espectrofotométrica para la determinación de ketoprofeno.....	53
4.3.2.2 Resultados.....	53

5. DESARROLLO DE FORMULACIONES TÓPICAS Y DE REFERENCIA. FORMULACIONES PARA COMPARACIÓN.....	68
5.1 Materiales y equipos.....	68
5.1.1 Materiales.....	68
5.1.2 Equipos.....	68
5.2 Formulaciones desarrolladas.....	68
5.2.1 Formulaciones anhidras.....	68
5.2.1.1 Formulación anhidra hidrosoluble y sintética. Formulación I.....	68
5.2.1.2 Formulación anhidra liposoluble semi-sintética. Formulación II.....	69
5.2.2 Formulaciones autoemulsionables.....	70
5.2.2.1 Autoemulsión acuo-oleosa clásica. Formulación III.....	70
5.2.2.2 Autoemulsión óleo-acuosa. Formulación IV.....	71
5.2.2.3 Autoemulsión óleo-acuosa hidroalcohólica. Formulación V.....	71
5.2.3 Formulación gel. Formulación VI.....	73
5.2.4 Formulaciones de pomada-gel.....	74
5.2.4.1 Pomada-gel óleo-acuosa. Formulación VII....	74
5.2.4.2 Pomada-gel acuo-oleosa. Formulación VIII...	75
5.2.5 Formulaciones de referencia.....	76
5.2.5.1 Pomada anhidra USP 23. Formulación IX...	76
5.2.5.2 Pomada óleo-acuosa USP 23. Formulación X.....	77
5.3 Formulaciones comparativas.....	78
5.3.1 Pomada comercial. Formulación XI.....	78

	Página
5.3.2 Gel comercial. Formulación XII.....	78
6. ESTUDIO DE ESTABILIDAD.....	79
6.1 Materiales y equipos.....	79
6.1.1 Materiales.....	79
6.1.2 Equipos.....	79
6.2 Condiciones del estudio de estabilidad.....	80
6.3 Ensayos realizados.....	81
6.3.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	81
6.3.2 Ensayos físicos.....	82
6.3.2.1 Caracteres organolépticos.....	82
6.3.2.2 Evolución del pH.....	83
6.3.2.3 Consistencia. Medidas penetrométricas.....	83
6.3.2.4 Extensibilidad. Medidas extensométricas.....	87
6.3.2.5 Fluidez del vehículo. Medidas deslizométricas.....	90
6.3.2.6 Viscosidad. Medidas viscosimétricas.....	93
6.3.2.7 Granulometría. Tamaño de partícula.....	98
6.3.2.8 Cesión <i>in vitro</i> del principio activo.....	99
6.4 Análisis estadístico.....	104
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	105
7.1 Formulación I.....	106
7.1.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	107
7.1.2 Ensayos físicos.....	110
7.1.2.1 Caracteres organolépticos.....	110

	Página
7.1.2.2 Penetrometría.....	112
7.1.2.3 Extensometría.....	126
7.1.2.4 Deslizometría.....	137
7.1.2.5 Viscosimetría.....	140
7.1.2.6 Granulometría.....	149
7.1.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	149
7.2 Formulación II.....	151
7.2.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	152
7.2.2 Ensayos físicos.....	156
7.2.2.1 Caracteres organolépticos.....	156
7.2.2.2 Penetrometría.....	158
7.2.2.3 Extensometría.....	172
7.2.2.4 Deslizometría.....	183
7.2.2.5 Viscosimetría.....	190
7.2.2.6 Granulometría.....	199
7.2.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	200
7.3 Formulación III.....	210
7.3.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	211
7.3.2 Ensayos físicos.....	215
7.3.2.1 Caracteres organolépticos.....	215
7.3.2.2 Penetrometría.....	217
7.3.2.3 Extensometría.....	225
7.3.2.4 Deslizometría.....	235
7.3.2.5 Viscosimetría.....	242
7.3.2.6 Granulometría.....	251
7.3.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	256
7.4 Formulación IV.....	262

7.4.1	Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	263
7.4.2	Ensayos físicos.....	266
7.4.2.1	Caracteres organolépticos.....	266
7.4.2.2	Penetrometría.....	268
7.4.2.3	Extensometría.....	281
7.4.2.4	Deslizometría.....	292
7.4.2.5	Viscosimetría.....	299
7.4.2.6	Granulometría.....	308
7.4.2.7	Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	314
7.5	Formulación V.....	319
7.5.1	Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	320
7.5.2	Ensayos físicos.....	324
7.5.2.1	Caracteres organolépticos.....	324
7.5.2.2	Penetrometría.....	326
7.5.2.3	Extensometría.....	341
7.5.2.4	Deslizometría.....	352
7.5.2.5	Viscosimetría.....	357
7.5.2.6	Granulometría.....	366
7.5.2.7	Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	373
7.6	Formulación VI.....	379
7.6.1	Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	380
7.6.2	Ensayos físicos.....	383
7.6.2.1	Caracteres organolépticos.....	383
7.6.2.2	Penetrometría.....	385
7.6.2.3	Extensometría.....	397
7.6.2.4	Deslizometría.....	408
7.6.2.5	Viscosimetría.....	415

	Página
7.6.2.6 Granulometría.....	424
7.6.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	430
7.7 Formulación VII.....	436
7.7.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	437
7.7.2 Ensayos físicos.....	441
7.7.2.1 Caracteres organolépticos.....	441
7.7.2.2 Penetrometría.....	443
7.7.2.3 Extensometría.....	456
7.7.2.4 Deslizometría.....	467
7.7.2.5 Viscosimetría.....	474
7.7.2.6 Granulometría.....	483
7.7.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	488
7.8 Formulación VIII.....	493
7.8.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	494
7.8.2 Ensayos físicos.....	498
7.8.2.1 Caracteres organolépticos.....	498
7.8.2.2 Penetrometría.....	500
7.8.2.3 Extensometría.....	514
7.8.2.4 Deslizometría.....	525
7.8.2.5 Viscosimetría.....	530
7.8.2.6 Granulometría.....	540
7.8.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	545
7.9 Formulación IX.....	551
7.9.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	552
7.9.2 Ensayos físicos.....	555
7.9.2.1 Caracteres organolépticos.....	555

	Página
7.9.2.2 Penetrometría.....	557
7.9.2.3 Extensometría.....	571
7.9.2.4 Deslizometría.....	582
7.9.2.5 Viscosimetría.....	589
7.9.2.6 Granulometría.....	598
7.9.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	599
7.10 Formulación X.....	608
7.10.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	609
7.10.2 Ensayos físicos.....	613
7.10.2.1 Caracteres organolépticos.....	613
7.10.2.2 Penetrometría.....	615
7.10.2.3 Extensometría.....	629
7.10.2.4 Deslizometría.....	640
7.10.2.5 Viscosimetría.....	647
7.10.2.6 Granulometría.....	657
7.10.2.7 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	660
7.11 Formulación XI.....	665
7.11.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	666
7.11.2 Ensayos físicos.....	670
7.11.2.1 Caracteres organolépticos.....	670
7.11.2.2 Penetrometría.....	672
7.11.2.3 Extensometría.....	683
7.11.2.4 Viscosimetría.....	691
7.11.2.5 Granulometría.....	695
7.11.2.6 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	696
7.12 Formulación XII.....	701
7.12.1 Ensayos químicos: determinación cuantitativa de ketoprofeno.....	702

	Página
7.12.2 Ensayos físicos.....	705
7.12.2.1 Caracteres organolépticos.....	705
7.12.2.2 Penetrometría.....	707
7.12.2.3 Extensometría.....	716
7.12.2.4 Viscosimetría.....	724
7.12.2.5 Granulometría.....	730
7.12.2.6 Cesión <i>in vitro</i> del ketoprofeno.....	731
CONCLUSIONES.....	737
BIBLIOGRAFIA.....	741

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las formulaciones tópicas que contienen antiinflamatorios no esteroideos, son ampliamente utilizadas en el tratamiento percutáneo local de afecciones dolorosas, flogísticas y traumáticas de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos. Una elección cuidadosa del vehículo tópico idóneo, es el factor determinante para obtener una estabilidad aceptable en la formulación, características organolépticas que faciliten su aceptación por el paciente, una consistencia y extensibilidad que permitan una fácil y cómoda aplicación y además una adecuada penetración transcutánea del fármaco incorporado que permita alcanzar el lugar de acción a la concentración idónea para satisfacer el efecto farmacológico propuesto como objetivo terapéutico final. Por lo expuesto, el desarrollo continuo de excipientes modernos en esta forma galénica constituye un reto en la investigación farmacéutica.

Entre las formas tópicas con antiinflamatorios no esteroideos, merece una mención destacada las preparadas con derivados arilpropiónicos por su buen perfil clínico. Los vehículos o excipientes que generalmente se utilizan, requieren procesos de estabilización con tampones de control de pH que pueden no ser inócuos, y modificadores de otras constantes que pueden producir reacciones de hipersensibilidad, como son eczemas o dermatitis de contacto, por todo ello, la preparación de formulaciones tópicas con antiinflamatorios no esteroideos debe ser considerada con una importancia crítica.

La relevancia del empleo de las formas tópicas con ketoprofeno se debe esencialmente a su fácil y cómoda aplicación por el paciente y a la supresión de los efectos secundarios que se producen por otras vías de administración que permiten la absorción sistémica del fármaco, ambos factores son determinantes de una mejor calidad de vida del paciente lo cual conlleva una continua investigación en este campo terapéutico y galénico.

En consecuencia y teniendo en cuenta las características especiales de estas formas farmacéuticas que incorporan ketoprofeno para su acción terapéutica local, se han desarrollado y ensayado diversas formulaciones tópicas con excipientes modernos de origen sintético y semisintético, eliminando la concomitancia de componentes adicionales como conservadores, antioxidantes, etc. Finalmente, se ha realizado un estudio comparativo frente a formulaciones para uso tópico comerciales y de complicada preparación, con objeto de obtener resultados de características similares en nuestras formas tópicas para su elaboración en oficina de farmacia, farmacia hospitalaria y en la gran industria farmacéutica.

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

En el planteamiento práctico de la formulación de antiinflamatorios no esteroideos, uno de los problemas críticos que nos presenta en uso tópico, es el efecto perjudicial del almacenamiento a tiempos medios y largos, por la interacción antiinflamatorio no esteroideo-excipientes y demás adyuvantes en medio acuoso, lo cual influye negativamente sobre la estabilidad de esta forma farmacéutica.

El desarrollo galénico de un nuevo medicamento se fundamenta en un criterio riguroso de elección de la formulación capaz de conseguir el efecto terapéutico deseado. Para cumplir con este objetivo, se prepararon diversas formas tópicas donde se incorporó el agente activo ketoprofeno, éstas fueron sometidas a un protocolo de estabilidad que monitorizaba la evolución de parámetros de calidad y que además incluía la evaluación de la disponibilidad del principio activo incorporado en función del tiempo y de la temperatura de almacenamiento.

Asimismo, se realizó el desarrollo de métodos analíticos validados y apropiados para la evaluación de nuevas formulaciones tópicas así como para el control de calidad de las formas ya comercializadas, que cumplieron con las condiciones de fiabilidad y practicabilidad, proporcionando además una información fundamental sobre las variables fisicoquímicas y la disponibilidad del principio activo formulado.

El objeto práctico de este trabajo, consistió en estudiar comparativamente las formulaciones comerciales acreditadas frente a formulaciones elaboradas con excipientes modernos, que bien como gel, pomada-gel o pomada propiamente dicha, nos reporten unos efectos de disponibilidad similares sin la complicada manipulación a que están sometidos los mencionados fármacos, extrayendo consecuencias tecnológicas que favorezcan el balance material del proceso y que sean fácilmente reproducibles desde el punto de vista industrial.

PARTE GENERAL

1.- FORMULACIONES TÓPICAS, VEHÍCULOS DERMATOLÓGICOS Y TECNOLOGÍA PREPARATORIA

1.1 FORMULACIONES TÓPICAS

Las preparaciones dermatológicas deben formularse en función de la naturaleza del principio activo (Pardo, A., et al., 1991), el cual debe ser incorporado a un medio que le proporcione estabilidad y facilite su liberación (Robert, G. et al., 1982; Carta al editor, J. Pharm. Sci., 1991).

Entre las diversas formas farmacéuticas, los sistemas dispersos líquidos son los más complejos (Alcalde, M.T., et al., 1993; Córdoba, M., et al., 1987; Helman, J., cáp. 15, 1982; Lieberman, H.A., et al., cáp. 1, 1988). El procedimiento de fabricación, el diseño de la formulación, la selección de los componentes y el efecto de los factores ambientales como son la temperatura y el tiempo de almacenamiento, afectan de forma importante a las características de biodisponibilidad, estabilidad y sobre numerosas variables del producto.

Las pomadas son preparaciones semisólidas de aplicación externa (F. Eur., 2ª ed., Vol. 2, 132, 1991), cuya consistencia permite una fácil aplicación sobre la piel o mucosas. El vehículo dermatológico debe poseer unas cualidades como son (Proserpio, G., et al., 1982) proporcionar estabilidad fisicoquímica a la forma tópica, ser inerte y compatible con el principio activo que incorpora, capacidad de absorber agua u otros líquidos, proporcionar adherencia, suavidad y flexibilidad en la zona de aplicación, no provocar irritación ni sensibilización cutánea y capacidad para ceder adecuadamente el principio activo contenido (Fernández, C., et al., I, 1989). Debido a que no existe un vehículo dermatológico con todas las características anteriormente expuestas (Curcio, L., et al., 1971; Därr, A., 1981) y a que éste es en general el componente mayoritario de la forma

farmacéutica que influye además sobre la eficacia terapéutica del preparado, la investigación farmacéutica continuada ha facilitado el desarrollo de multitud de excipientes nuevos (Carreras, E., 1989; Chemtob, C., et al., 1980; De Conte, O., et al., 1989; Del Pozo, A., et al., Offarm, 1989; Del Pozo, A., et al., 1990; Fresno, M.J., et al., 1992).

1.2 ELECCIÓN DEL VEHÍCULO DERMATOLÓGICO

Debido a la importancia que supone la elección de un vehículo o base dermatológica para la formulación tópica de un principio activo determinado (Ross, G., 1981), existen numerosas publicaciones que tratan de orientar al formulador ante el abanico de posibilidades que la industria química le ofrece (Saudermon, M., 1982) en la terapéutica tópica (Grimalt, F., 1989).

Autores como Scheuplein y Blank (1971), Valette y Wepierre (1971), Katz (1973); Poulsen (1968, 1970, 1973) y Millán (1988) entre otros, han estudiado la influencia de los excipientes en el proceso de liberación y absorción percutánea de los principios activos contenidos en formas tópicas. La mayoría de los vehículos utilizados no son absorbidos, sino que intervienen modificando la permeabilidad cutánea, aumentando el estado de hidratación del tegumento o elevando la afinidad del principio activo por las estructuras cutáneas que se denomina coeficiente de partición (Kubota, K., et al., 1992). Para que el coeficiente de partición sea favorable a la capa córnea, es necesario que el excipiente posea una baja afinidad por la sustancia activa incorporada.

Si un principio activo puede atravesar la barrera epidérmica (Cid, E., 1987; Reifenrath, W.G., et al., 1984; Tayar, N.E., et al., 1991) debido a unos parámetros fisicoquímicos adecuados (Fernández, C., et al., II, 1989) como son su concentración o grado de dispersión en el vehículo, peso molecular, coeficiente de reparto e hidrofília; su incorporación a una base

dermatológica adecuada permitirá no sólo acelerar su transferencia, sino además graduarla para hacerla óptima. Por el contrario, una formulación inapropiada puede reducir de forma importante la eficacia del principio activo tópico (Remington, cáp. 88, 1987).

Los excipientes grasos y los hidrocarburos, que forman parte de las formulaciones hidratantes y emolientes, al ser oclusivos forman una película hidrofóbica sobre la piel que disminuye la velocidad de evaporación del agua de transpiración, así se produce una hidratación de la capa córnea que incrementa la transferencia de algunos principios activos.

Las formas tópicas constituidas por un sistema emulsionado (Calomarde, J.V., 1989; Lieberman, H.A., et al., cáps. 3 y 6, 1988; Remington, cáp. 21, 1987), se emplean en la actualidad como vehículo de numerosos principios activos (Higuera, A., 1989).

Los excipientes emulsionados acuo-oleosos, presentan una fase lipófila oclusiva y una fase dispersa acuosa que permite una hidratación adicional y que atraviesa el estrato córneo, mientras que la fase oleosa impermeabilizante permanece en la superficie cutánea.

Los excipientes emulsionados oleo-acuosos son en general los que más fácilmente ceden el principio activo incorporado (De Roeck, Y., 1982). Actualmente se admite en este tipo de excipientes oleo-acuosos, una tendencia hacia un estado final de inversión de fases, a medida que la fase acuosa continúa se evapora o se absorbe y deja detrás una película oleosa sobre la superficie cutánea que contiene el principio activo disuelto o suspendido, en concentración dependiente de su coeficiente de reparto entre las dos fases.

La influencia de las emulsiones sobre la absorción percutánea de los principios activos incorporados es en gran parte desconocida y la

importancia del tipo de emulsión acuo-oleosa u oleo-acuosa todavía no ha sido resuelta, con la publicación de resultados contradictorios. El grado de absorción depende del coeficiente de partición del principio activo entre el sistema emulsionado y la capa córnea y además se encuentra afectado por la presencia de una fase continua que realiza los intercambios con el estrato córneo y una fase dispersa que puede atrapar al principio activo e impedir su difusión hacia las estructuras cutáneas.

1.3 AGENTES TENSIOACTIVOS

Los tensioactivos se caracterizan por presentar grupos polares y no polares en su estructura molecular, formar micelas y provocar un descenso de la tensión superficial. El efecto de un tensioactivo como componente de una formulación se debe a dos mecanismos opuestos: la interacción a nivel molecular del tensioactivo con el principio activo y la interacción del principio activo con la micela formada por moléculas del tensioactivo, lo cual *retarda la difusión del principio activo* (Parra, J.L., et al., 1994). Cuando la cantidad de tensioactivo incorporado en la formulación tópica sobrepasa la concentración micelar crítica, el principio activo queda atrapado entre las micelas y se altera el coeficiente de partición que se hace favorable al excipiente frente al estrato córneo.

Los agentes tensioactivos utilizados en los sistemas emulsionados (Lieberman, H.A., et al., cáp. 8, 1988), no influyen directamente sobre la transferencia del principio activo, lo cual depende fundamentalmente del resto de la formulación. La incorporación de un tensioactivo en una formulación tópica modifica la permeabilidad de la piel frente al agua y el estado fisicoquímico del agua epidérmica, lo cual facilita el paso de sustancias hidrófilas. Es posible que emulsificando también los lípidos cutáneos se modifique la estructura de la barrera fisiológica.

Los tensioactivos pueden clasificarse según su estructura química como aniónicos, catiónicos y no iónicos, los que poseen caracter catiónico o aniónico son agentes irritantes (Parra, J.L., et al., 1994). La capa córnea actúa como una barrera fisiológica eficaz, los tensioactivos catiónicos y no iónicos prácticamente no se absorben, mientras que los tensioactivos aniónicos como el lauril sulfato sódico pueden atravesar en pequeña cantidad la barrera cutánea.

1.4 TECNOLOGÍA PREPARATORIA

Las pomadas anhidras se fabrican por el proceso de fusión, disolución del principio activo en el vehículo oleoso fundido bajo agitación hasta enfriamiento de la masa.

En el proceso de fabricación de un semisólido emulsificado es necesario controlar tres variables que se encuentran interrelacionadas: tiempo, temperatura y trabajo mecánico (Lachman, L., et al., 1986).

1.4.1 MEZCLADORAS O AGITADORES

La emulsificación se realiza en mezcladora previamente calentada y después refrigerada por un baño María, provista de un agitador de velocidad lenta que se encuentra fijado al centro del tanque (Robert, G. et al., 1982). Existen dos tipos de mezcladoras:

- mezcladoras de movimiento planetario: se produce la combinación de dos movimientos y el eje de rotación del agitador describe una órbita circular.
- mezcladoras de eje central: su eficacia radica en la forma del agitador que en general es de palas, con planos de mayor o menor inclinación con respecto a la horizontal.

Estas mezcladoras de velocidades lentas son muy útiles para la preparación de bases autoemulsionables.

1.4.2 MOLINOS COLOIDALES O TURBO-AGITADORES

Estos aparatos hacen pasar las fases mezcladas de la emulsión entre un estator y un rotor de alta velocidad (2.000 - 18.000 r.p.m.) para obtener una dispersión fina (Remington, cáp. 84, 1987).

Existen dos tipos (Robert, G. et al., 1982):

- agitadores con un rotor: la velocidad de agitación alcanza varios *millares de vueltas por minuto*, sus funciones son un intenso cizallamiento de las partículas dispersas y el mezclado de la masa.
- agitadores con un rotor y un estator: estos agitadores dividen más finamente las partículas que los agitadores lentos. La unión rotor-estator se comporta como una bomba que provoca el movimiento de toda la masa.

1.4.3 ACOPLAMIENTO DE TURBO-AGITADOR Y MEZCLADORA DE BAJA VELOCIDAD

Las dos posibilidades que ofrece este tipo de aparato, no se utilizan en general para una misma preparación.

Los turbo-agitadores se utilizan en emulsiones donde los tensioactivos no aseguran una dispersión muy fina de las gotas de aceite. Estos agitadores permiten obtener un menor tamaño de partícula con respecto a los agitadores lentos, pero la distribución del tamaño de partícula es heterogénea. Estos aparatos son apropiados para la elaboración de formulaciones fluidas.

1.4.4 HOMOGENIZACIÓN

El proceso de homogenización de las dispersiones no resulta indispensable, influye positivamente sobre algunas características físicas como son la estabilidad y el brillo. Se pueden utilizar diferentes tipos de aparatos:

- aparatos que utilizan la presión como fuerza motriz
- aparatos que utilizan la velocidad como fuerza motriz
- aparatos que utilizan ultrasonidos.

1.5 ESTUDIO PRELIMINAR DE LOS EXCIPIENTES

1.5.1 EXCIPIENTES CLÁSICOS

1.5.1.1 Cera de abeja

La cera de abeja es el material que constituye las paredes de los alveolos (panales de miel) construidos por la abeja doméstica, *Apis mellifica*. Su obtención se realiza por fusión y purificación de los panales después de la retirada de la miel.

La cera de abeja se presenta en dos variedades, una de baja purificación denominada cera amarilla y otra de mayor pureza que es la cera blanca (Denoel, A., et al., 1971; F. Eur., 2ª ed., Vol. I, 69, 1991).

Está constituida mayoritariamente por ésteres de alcoholes y de ácidos n-alifáticos de elevado peso molecular.

Este excipiente se utiliza principalmente en la preparación de pomadas del tipo emulsión acuo-oleosa y en particular los ceratos. También se utiliza para aumentar la consistencia de algunas formulaciones tópicas, aunque actualmente este producto natural tiende a ser reemplazado por ceras

sintéticas.

1.5.1.2 Vaselinas

La introducción de los hidrocarburos derivados del petróleo representó un adelanto sobre la utilización de grasas animales en la preparación de formulaciones tópicas. La vaselina o petrolato blanco es el material más ampliamente utilizado, consiste en un extracto muy purificado de residuos de lubricantes derivados del petróleo (Remington, cáp. 68, 1987). Aunque su estructura química es una mezcla de hidrocarburos, sus características físicas corresponden a un sistema disperso polifásico, una microemulsión constituida por un componente líquido y otro sólido complejo (Helman, J., Cáp. 60, 1982). Su estructura física confiere a este producto un rango de fusión (38° C - 60° C) y un comportamiento reológico variable.

Entre las ventajas de estos excipientes se encuentra su fácil conservación, amplia compatibilidad e inercia química respecto a los principios activos que incorpora la formulación y frente a la epidermis, por lo que raramente producen reacciones cutáneas.

Su índice de absorción percutánea es muy bajo ya que no se mezcla con la exudación acuosa de la piel por su mínima capacidad de absorción de agua. Es el prototipo del excipiente de formulación tópica que actúa superficialmente.

La consistencia semisólida de una formulación tópica puede ajustarse mediante el reemplazamiento de una parte de la vaselina por aceite de vaselina, lo cual aumenta su fluidez sin modificar sus propiedades oclusivas (Guyot, J.C., et al., 1982).

1.5.1.3 Lanolina

Este excipiente se encuentra constituido por una larga cadena de ésteres grasos y alcoholes con trazas de ácidos grasos e hidrocarburos. Aproximadamente el 50 % del contenido en ésteres está en forma de hidroxíésteres, que junto a los alcoholes grasos confieren a la lanolina su cualidad emulsiva acuo-oleosa (Circular AEFI, 1991; F. Eur., 2ª ed., Vol. 2, 134, 1991).

1.5.1.4 Alcohol estearílico

Este excipiente se encuentra descrito en numerosas farmacopeas y se incluye en el grupo de los alcoholes grasos sólidos utilizados como factores de consistencia en formulaciones tópicas (Denoel, A., et al., 1971). Está constituido principalmente por octadecanol y pequeñas cantidades de sus homólogos de cadena más o menos larga.

1.5.1.5 Laurilsulfato sódico

Tensioactivo aniónico que pertenece al grupo de los alquilsulfatos y se encuentra descrito en farmacopeas (Denoel, A., et al., 1971; F. Eur. 2ª ed., Vol. I, 98, 1991).

1.5.1.6 Propilenglicol

Excipiente hidrodispersable descrito en numerosas farmacopeas y utilizado en la preparación de formas dermatológicas como humectante o emoliente (Denoel, A., et al., 1971). En la elaboración de hidrogeles se utiliza como viscosizante o gelificante, desplazando a la glicerina por ser mejor disolvente (Cerrillo, F.X., 1989).

1.5.2 EXCIPIENTES MODERNOS

1.5.2.1 Polímeros carboxivinílicos (Carbopol[®])

El Carbopol[®] es un polímero carboxivinílico sintético de elevado peso molecular y con la siguiente estructura (Helman, J., Cáp. 60, 1982):



La variedad Carbopol[®] 940 es la que se utiliza con más frecuencia ya que *permite obtener geles muy transparentes, sus propiedades físicas son las siguientes* (Quimidroga, S.A.):

Aspecto	polvo ácido, color blanco y aspecto esponjoso
Densidad aparente (kg/l)	aproximadamente 0,208
Contenido de humedad de origen (%)	máximo 2
Humedad en equilibrio (%) (temp. amb. y 50 % de hum. rel.)	8
pH (solución acuosa 1 %)	3

El Carbopol[®] es prácticamente insoluble en agua, se dispersa en ella formando geles de baja viscosidad y pH ácido. Por neutralización parcial del producto dispersado, con hidróxido sódico u otra base, se logra un aumento de la viscosidad con la formación de hidrogeles. El Carbopol[®] también puede gelificar solventes como alcohol, glicerina, glicoles, etc.

Los geles de Carbopol[®] deben conservarse protegidos de la luz y son susceptibles de degradarse por oxidación.

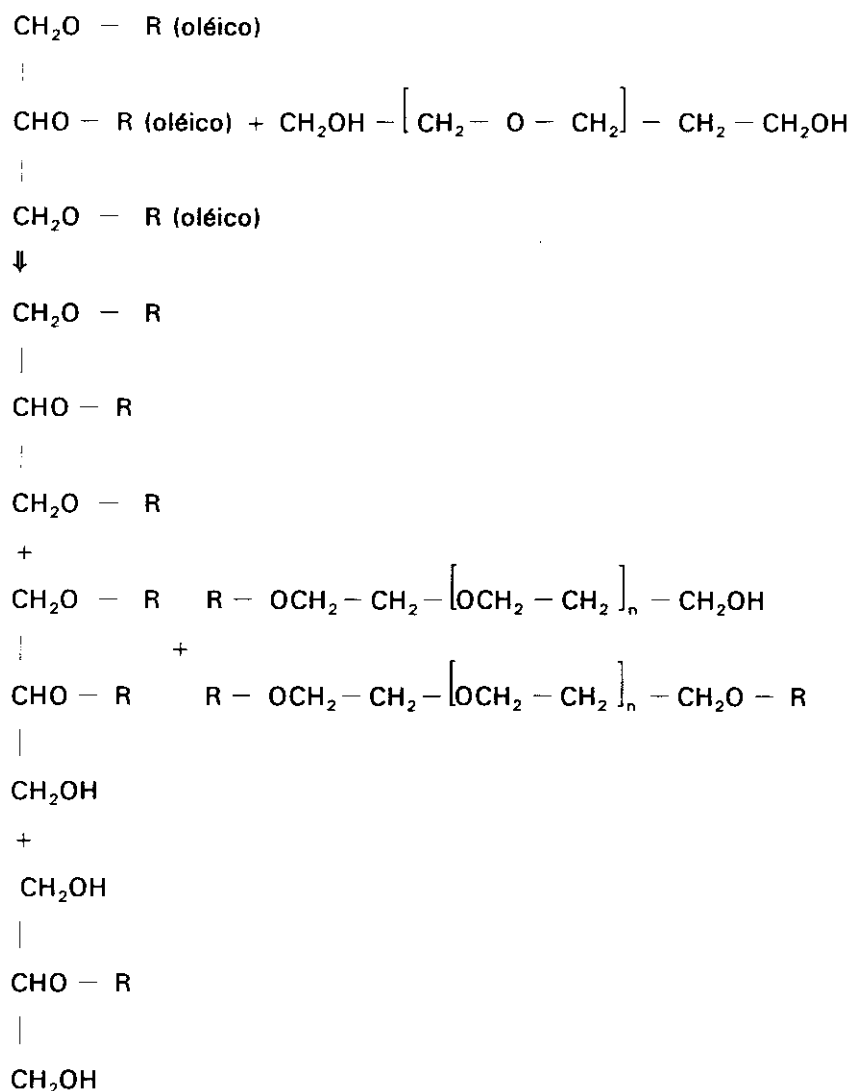
La variedad Carbopol[®] 934 se utiliza como viscosizante en suspensiones (Ruiz, M.A., et al., 1987).

1.5.2.2 Glicéridos polioxietilénicos (Labrafil[®])

Los glicéridos polioxietilénicos se obtienen por alcoholísis de aceites vegetales naturales, en presencia de polioxietilenglicoles de pesos moleculares comprendidos entre 200 y 400 (Denoel, A., et al., 1971).

Están formados por una mezcla definida de ésteres mixtos de glicerol (monoésteres, diésteres y triésteres) y de los polioxietilenglicoles empleados (monoésteres y diésteres).

La representación esquemática de su síntesis y composición, es como sigue:



Existen diversos tipos de glicéridos polioxietilénicos que difieren en su consistencia, desde un aceite a un sólido céreo, en función del material graso de partida.

El Labrafil^R es insoluble en glicerol, etilénglicol, dietilénglicol y propilénglicol.

Las especificaciones del Labrafil^R M 2130 CS (Gatefossé) se exponen a continuación:

Aspecto	sólido céreo
Olor	débil o nulo
Color (escala Gardner)	< 5
Punto de fusión	30° C - 40° C
HLB	4 / 5
Solubilidad	
etanol 96°	muy poco soluble
cloroformo	muy soluble
hexano	insoluble
aceites	insoluble(soluble en caliente)
agua	dispersable
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 2
Índice de saponificación (mg KOH/g)	1/ 210
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 3

Estos productos son de naturaleza grasa e hidrófilos, con baja capacidad emulsificante y favorecedores de la difusión y penetración de los principios activos en formulaciones dermatológicas. Debido a su buena tolerancia en aplicación cutánea y en mucosas, sustituye a los componentes grasos clásicos en las formas tópicas que ejercen su efecto terapéutico en las capas profundas de la piel.

1.5.2.3 Excipiente anhidro hidrófilo WL 1108

Excipiente no iónico, neutralizado y deshidratado, de caracteres organolépticos similares a la vaselina blanca, lavable.

Se utiliza como vehículo de principios activos que se degradan en presencia de agua (Gattefossé).

1.5.2.4 Tricapro-caprilato de glicerol (Labrafac^R lipófilo)

Excipiente constituido por ésteres triglicerídicos de ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono en su cadena, que provienen del aceite de coco (Gattefossé).

Especificaciones del producto:

Aspecto	líquido fluido
Viscosidad (Engler, 20°C)	3,7
H.L.B.	1
Solubilidad	
etanol	soluble
aceites vegetales	soluble
aceites minerales	soluble
agua	insoluble

Se utiliza para sustituir a los aceites naturales clásicos en preparaciones dermatológicas por las ventajas que presenta en estabilidad ya que es resistente a la oxidación, como agente de penetración en formulaciones endodérmicas y en formas tópicas donde se requiera un efecto lubricante y oclusivo.

1.5.2.5 Ésteres de glicerol y de polioxietilenglicoles (Gelot^R 64)

Base autoemulsionable óleo-acuosa, no iónica, constituida por una mezcla de ésteres de glicerol y de oxipolietilenglicoles (Denoel, A., et al., 1971; Gattefossé).

Las especificaciones de esta base son las siguientes:

Aspecto	sólido céreo
Olor	débil
Color (escala Gardner)	< 8
Punto de fusión (tubo capilar en U)	59° C / 65° C
H.L.B.	9 / 11
Solubilidad	
etanol 96	soluble
cloroformo	soluble
óxido de etilo	soluble
hexano	soluble
aceites	ligeramente soluble
agua	dispersable
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 10
Índice de saponificación (mg KOH/g)	110 / 130
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 3

Las condiciones de conservación son proteger al producto del calor y de la humedad.

La utilización de este producto en preparados dermatológicos se debe a las siguientes ventajas que proporciona a la formulación:

- Compatibilidad satisfactoria con principios activos, con independencia de que sean ácidos o alcalinos.

- Proporciona estabilidad a formas tópicas que deben someterse a elevadas temperaturas (50° C), por ejemplo en países tropicales.
- Vehículo indicado para formular pomadas emulsión con elevado contenido en sustancias liposolventes (esencia de trementina, aceites esenciales, salicilatos orgánicos).

1.5.2.6 Palmitoestearato de glicol asociado a un derivado fosfórico de alcohol graso (Sedefos[®] 75)

Excipiente autoemulsionable, constituido por palmitoestearato de glicoles con un alquilfosfato etoxilado como emulsificante, aniónico, compatible con principios activos ácidos y alcalinos (Gattefossé).

Las especificaciones de esta base son las siguientes:

Aspecto	sólido céreo
Olor	débil
Color (escala Gardner)	< 5
Punto de fusión (tubo capilar en U)	43° C / 48° C
Solubilidad	
etanol 96°	soluble
cloroformo	ligeramente soluble
óxido de etilo	ligeramente soluble
hexano	ligeramente soluble
aceites	insoluble
agua	dispersable
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 6
Índice de saponificación (mg KOH/g)	105 / 120
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 3

Durante el almacenamiento, el producto debe protegerse del calor y de la humedad.

Proporciona formulaciones tópicas emulsionadas del tipo óleo-acuosas, brillantes, untuosas, ligeras y estables. Entre las ventajas de este excipiente se encuentra su estabilidad en un amplio intervalo de pH, entre 4 y 9, su compatibilidad satisfactoria con principios activos ácidos y alcalinos y su buena tolerancia cutánea.

También puede utilizarse en formas tópicas anhidras con polietilenglicoles y glicoles, ya que es totalmente compatible con este tipo de excipientes. Esta base, permite además formular emulsiones que incorporen alcohol para facilitar la solubilización de algunos principios activos.

1.5.2.7 Derivado hidrófilo de cera de abejas (Apifil[®])

Excipiente autoemulsionable de cera de abejas (Gattefossé) para la preparación de formas tópicas de fase externa acuosa pero de alto contenido en lípidos.

Las especificaciones de esta base dermatológica son las siguientes:

Aspecto	sólido céreo de color amarillo
Olor	específico de cera de abejas
Punto de fusión (tubo capilar en U)	60° C / 65° C
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 5
Índice de saponificación (mg KOH/g)	70 / 90
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 10

Las ventajas que representa la incorporación de este excipiente en las formulaciones dermatológicas, son las siguientes:

- Ausencia de efecto graso o ceroso después de su aplicación cutánea.
- Ausencia de efecto oclusivo, aunque incorpore gran cantidad de excipientes lipídicos.
- Lavable, emoliente, hidratante.
- Tolerancia cutánea satisfactoria.

1.5.2.8 Derivado de cera y ésteres de ácidos grasos saturados y de polialcoholes (Apifac[®])

Base autoemulsificante no iónica, utilizada para preparar formas tópicas emulsionadas del tipo acuo-oleoso (Gattefossé).

Las especificaciones del vehículo se exponen a continuación:

Aspecto	sólido céreo
Color (escala Gardner)	< 8
Olor	débil
Punto de gota (Mettler)	59° C / 69° C
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 6
Índice de saponificación (mg KOH/g)	90 / 110
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 10
Contenido en agua (%)	< 1
Cenizas sulfúricas (%)	< 0,1
Metales pesados (ppm Pb)	< 10,0

Las formas tópicas que se preparan con esta base son emulsiones acuo-oleosas con bajo contenido en lípidos y que presentan excelentes propiedades cosméticas .

1.5.2.9 Miristato de octil dodecilo

Coadyuvante oleoso no enranciable, cuyas especificaciones se indican a

continuación (Gattefossé):

Aspecto	líquido oleoso
Color (escala Gardner)	< 5
Olor	débil
Densidad (20° C)	0,850 - 0,860
Índice de refracción (20° C)	1,435 - 1,457
Viscosidad (20° C, mPa.s)	15 - 45
Solubilidad	
etanol 96°	ligeramente soluble
cloroformo	soluble
cloruro de metileno	soluble
aceites minerales	soluble
agua	insoluble
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 7
Índice de saponificación (mg KOH/g)	90 / 110
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 7
Índice de peróxido (meq O ₂ /kg)	< 6
Impurezas alcalinas (ppm NaOH)	< 30
Contenido en agua (%)	< 0,5
Cenizas sulfúricas (%)	< 0,1
Metales pesados (ppm Pb)	< 10

El miristato de octil dodecilo confiere a las formulaciones dermatológicas mayor brillo y extensibilidad y aumenta la capacidad de penetración de los principios activos incorporados en vehículos tópicos emulsionados.

1.5.2.10 Isostearato de isostearilo

Éster graso lipófilo, hidratante pero no oclusivo. Excipiente coadyuvante y mejorador cosmético (Gattefossé) que sustituye a los aceites minerales en las formulaciones dermatológicas.

Especificaciones de este excipiente:

Aspecto	líquido oleoso
Color (escala Gardner)	< 5
Olor	débil
Solubilidad	
etanol 96°	insoluble
cloroformo	soluble
óxido de etilo, hexano	soluble
aceites	soluble
agua	insoluble
Índice de acidez (mg KOH/g)	< 10
Índice de saponificación (mg KOH/g)	100 / 120
Índice de yodo (g I ₂ /100 g)	< 8

Su estabilidad durante el almacenamiento es satisfactoria.

2.- KETOPROFENO. DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO, PERFIL CLÍNICO Y JUSTIFICACIÓN A LAS FORMAS GALÉNICAS DERMATOLÓGICAS

2.1 DESCRIPCIÓN QUÍMICA

2.1.1 NOMENCLATURA (Florey, K., et al., 1981; Merck Index, 1983)

Nombres químicos

ácido m-benzoilhidratrópico

ácido α -(benzoilfenil) propiónico

ácido α -(3-benzoilfenil) propiónico

ácido 2-(3-benzoilfenil) propiónico

ácido 2-(benzoil-3-fenil) propiónico

Denominación Común Internacional

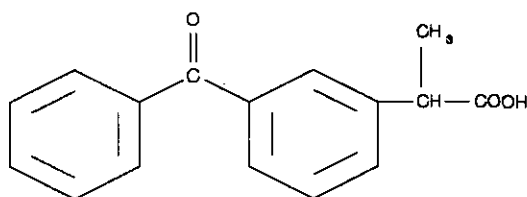
Ketoprofeno

2.1.2 FÓRMULA (Florey, K., et al., 1981)

Empírica

$C_{16}H_{14}O_3$

Desarrollada



2.1.3 PESO MOLECULAR (Florey, K., et al., 1981)

254,29

2.1.4 CARACTERES ORGANOLÉPTICOS (Florey, K., et al., 1981; Martindale, 1993)

Polvo blanco o casi blanco, inodoro, insípido, que produce irritación nasal cuando se encuentra en el ambiente.

2.1.5 PROPIEDADES FÍSICAS

Intervalo de fusión (Florey, K., et al., 1981; Merck Index, 1983)

Intervalo entre 91° C y 96° C.

Solubilidad (Florey, K., et al., 1981; Martindale, 1993; Merck Index, 1983)

Prácticamente insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos como el éter, etanol, octanol, éter disopropílico, acetona, cloroformo, dimetilformamida, metanol y acetato de etilo.

pH (Florey, K., et al., 1981)

El pH de una solución acuosa de ketoprofeno $3,95 \times 10^{-4}$ M es de 6,5.

Análisis térmico (Florey, K., et al., 1981)

Análisis térmico diferencial: el termograma de ketoprofeno muestra una endotermia a 96° C que indica fusión. Si la muestra fundida se enfria hasta 0° C y se analiza de nuevo, no se detectan picos de fusión.

Análisis termogravimétrico: en el termograma de ketoprofeno no se observa pérdida de peso hasta 223° C, cuando se produce la descomposición del producto.

Cristalinidad (Florey, K., et al., 1981)

El ketoprofeno puede existir en dos polimorfos.

Espectro ultravioleta (Florey, K., et al., 1981; Lotti, B., 1975)

La longitud de onda de máxima absorbancia de una solución de ketoprofeno ($3,95 \times 10^{-4}$ M) en ácido clorhídrico 0,1 N , pH 1,2; agua destilada, pH 6,5 e hidróxido sódico 0,1 N, pH 12,9, es de 261 nm.

La longitud de onda de máxima absorbancia de una solución de ketoprofeno en metanol (Merck Index, 1983) y en etanol es de 255 nm. La absorbancia específica del ketoprofeno en etanol es $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 640$ (Ballerini, R., et al., 1979; Florey, K., et al., 1981).

Pueden realizarse determinaciones cuantitativas de ketoprofeno basadas en el pico máximo a 261 nm en agua destilada o a 255 nm en metanol.

Rotación óptica (Florey, K., et al., 1981)

El ketoprofeno es una mezcla racémica de dos enantiómeros, R y S (Veys, E.M., 1991; Hayball, P.J., et al., 1991) por lo que puede denominarse como (\pm) ácido α -(3-benzoilfenil)-propiónico.

Estabilidad y degradación (Florey, K., et al., 1981)

El ketoprofeno es estable a temperatura ambiente, pero debe almacenarse protegido de la luz y la humedad.

2.2 DESCRIPCIÓN TERAPÉUTICA Y CLASIFICACIÓN

El ketoprofeno presenta características analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, que se deben a su acción inhibidora de la ciclo-oxigenasa (Martindale, 1993; Prous, J.R., 1994) y se incluye en el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que se definen como medicamentos que reducen los signos y síntomas de la inflamación (Ficha de Transparencia

7, 1987).

En función de su estructura química, el ketoprofeno es clasificado como AINE perteneciente al grupo de los ácidos arilalcanoicos y al subgrupo de ácidos arilpropiónicos (Ficha de Transparencia 7, 1987; P.A.M.,1992).

Las características farmacológicas y clínicas del ketoprofeno son comunes para todo el grupo de los AINE. El ketoprofeno se encuentra indicado en situaciones patológicas que cursan con dolor e inflamación (Ficha de Transparencia 7, 1987), como osteoartrosis, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante y cuadros de dolor agudo.

Los AINE se encuentran entre los grupos de fármacos que producen mayor cantidad de efectos adversos (Ficha de Transparencia 7, 1987), como toxicidad gastrointestinal, discrasias sanguíneas, alteración electrolítica, efectos oculares, miastenia grave, fotosensibilidad, crisis asmáticas, urticaria y angioedema, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

Las interacciones de los AINE con otros fármacos también son numerosas (Ficha de Transparencia 7, 1987), con anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, fenitoína, ácido valproico, metotrexato, diuréticos, β -bloqueantes, prazosina, captopril y otros hipotensores, sales de litio, uricosúricos y antiácidos.

2.3 FARMACOCINÉTICA POR VÍA TÓPICA

El ketoprofeno puede administrarse por diferentes vías: oral, rectal (Abdallah, O.Y., et al., 1991; Goto, S., et al., 1991), intramuscular, intravenosa, y tópica, en función de las necesidades terapéuticas y las condiciones individuales del paciente, y se encuentra formulado en muy diversas formas farmacéuticas (Veys, E.M., 1991) para incrementar su eficacia en las diversas condiciones clínicas.

Después de la administración percutánea de ketoprofeno en una forma farmacéutica de gel (Flouvat, B., et al., 1989), se observó una penetración muy lenta en la circulación general y una biodisponibilidad por esta vía del 5% con respecto a la vía oral (Jamali, F., et al., 1990), sin acumulación.

Esta difusión sistémica lenta, una baja absorción que confina su actividad a la zona de aplicación (Ballerini, R., et al., 1986; Vitali, G., 1980) y una buena tolerancia local después de una administración repetida, aseguran una óptima tolerancia sistémica (Veys, E.M., 1991).

2.4 JUSTIFICACIÓN A LA FORMULACIÓN DE KETOPROFENO EN FORMAS GALÉNICAS TÓPICAS

La administración percutánea de ketoprofeno para el tratamiento local de enfermedades reumáticas (Flouvat, B., et al., 1989) y procesos inflamatorios localizados que cursan con dolor (Allen, L.V., 1993; Kockelbergh, M., et al., 1985; Veys, E.M., 1991), presenta como ventaja fundamental la disminución en la incidencia de efectos secundarios que producen los AINE, principalmente en tratamientos de larga duración. Otra ventaja añadida a la administración percutánea de ketoprofeno, es la buena aceptación de la forma galénica tópica por el paciente debido a su cómoda aplicación.

En la actualidad, la incidencia de efectos secundarios dermatológicos por el uso tópico del ketoprofeno es muy baja (Avouac, B., et al., 1988; Veys, E.M., 1991).

La eficacia de los AINEs en formas dermatológicas está fuertemente influenciada por las características físicas de la preparación, como son el tamaño de partícula del principio activo, solubilidad, vehículo dermatológico y concentración del fármaco (Kyuki, K., 1982). En la formulación de geles de ketoprofeno, se ha demostrado que la adición de una pequeña cantidad de etanol favorece la liberación del fármaco, probablemente debido a la disminución en la viscosidad del gel (Allen, L.V., 1993; Ponec, M., et al., 1990).

La eficacia y seguridad del ketoprofeno en formas galénicas dermatológicas, queda de manifiesto en la bibliografía consultada y en los resultados de farmacovigilancia (Avouac, B., et al., 1988; Baixauli, F., et al., 1990; Chi, S.C., et al., 1990; Matucci-Cerinic, M., et al., 1988).

PARTE EXPERIMENTAL

3.- ESQUEMA DE TRABAJO

CLAVES DE LAS FORMULACIONES CON KETOPROFENO	TIPO DE VEHÍCULO
I	Anhidro, hidrosoluble, sintético
II	Anhidro, liposoluble, semi-sintético
III	Autoemulsión A/O clásica
IV	Autoemulsión O/A
V	Autoemulsión O/A hidroalcohólica
VI	Gel
VII	Pomada-gel O/A
VIII	Pomada-gel A/O
IX	Anhidro USP 23
X	Emulsión O/A USP 23
ENSAYOS REALIZADOS	PARÁMETROS DE ESTUDIO
1.- Estudio de Estabilidad: Ensayos Químicos	Condiciones de conservación: 6 meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
Estabilidad del ketoprofeno formulado	Valoración espectrofotométrica
2.- Estudio de Estabilidad: Ensayos Físicos	Condiciones de conservación: 6 meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
Caracteres organolépticos	Aspecto visual y en aplicación
Medida del pH	Evolución del pH durante el almacenamiento
Estudio reológico	Medidas penetrométricas
	Medidas extensométricas
	Medidas deslizométricas
	Medidas viscosimétricas
Tamaño de partícula	Modificación en el tamaño de partícula
Cesión del principio activo <u>in vitro</u>	Cesión libre
	Cesión a través de membrana
3.- Estudio comparativo frente a formulaciones comerciales con ketoprofeno	

4.- CARTERIZACIÓN, IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE KETOPROFENO. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

4.1 MATERIALES Y EQUIPOS

4.1.1 MATERIALES

- Ketoprofeno
- Etanol absoluto, calidad reactivo analítico
- Fosfato potásico, KH_2PO_4 , calidad reactivo analítico
- Hidróxido sódico, calidad reactivo analítico
- Agua destilada para análisis
- Material de vidrio apropiado

4.1.2 EQUIPOS

- Espectrofotómetro ultravioleta-visible BECKMAN DU 6
- pHmetro CRISON Ph 2002
- Granatario SARTORIUS BASIC
- Balanza analítica AUGUST SAUTER
- Analizador de tamaño de partículas GALAI CIS-1
- Microscopio óptico REICHERT

4.2 CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE KETOPROFENO

4.2.1 CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

La determinación se realiza por observación visual simple del producto y por microscopía óptica utilizando una dispersión acuosa de ketoprofeno.

La apariencia es de un polvo muy fino de color blanco e inodoro, al microscopio óptico se observa su estructura cristalina irregular donde abundan los cristales alargados tipo aguja.

4.2.2 TAMAÑO DE PARTÍCULA

El análisis granulométrico de ketoprofeno se realiza a partir de su dispersión acuosa y el equipo utilizado para esta determinación es un analizador de tamaño de partícula GALAI modelo CIS-1.

En la tabla I se presentan los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula del ketoprofeno, y en la parte inferior se exponen los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En la distribución en número, el porcentaje mayoritario de partículas se reparte entre los intervalos de 0-5 μm y 10-20 μm , mientras que en la distribución en área el porcentaje de partículas se sitúa principalmente entre los intervalos de 10-30 μm y 100-150 μm .

Los diámetros medios de longitud y área son de 7,27 μm y 13,52 μm , respectivamente.

En la figura 1 se representa el histograma de frecuencias correspondiente a la distribución en número de las partículas de ketoprofeno. Puede apreciarse que el tamaño de partícula se encuentra principalmente entre 0-20 μm , aunque existe una fracción residual de partículas que llegan a medir 150 μm .

TABLA I

Tamaño de partícula de ketoprofeno.

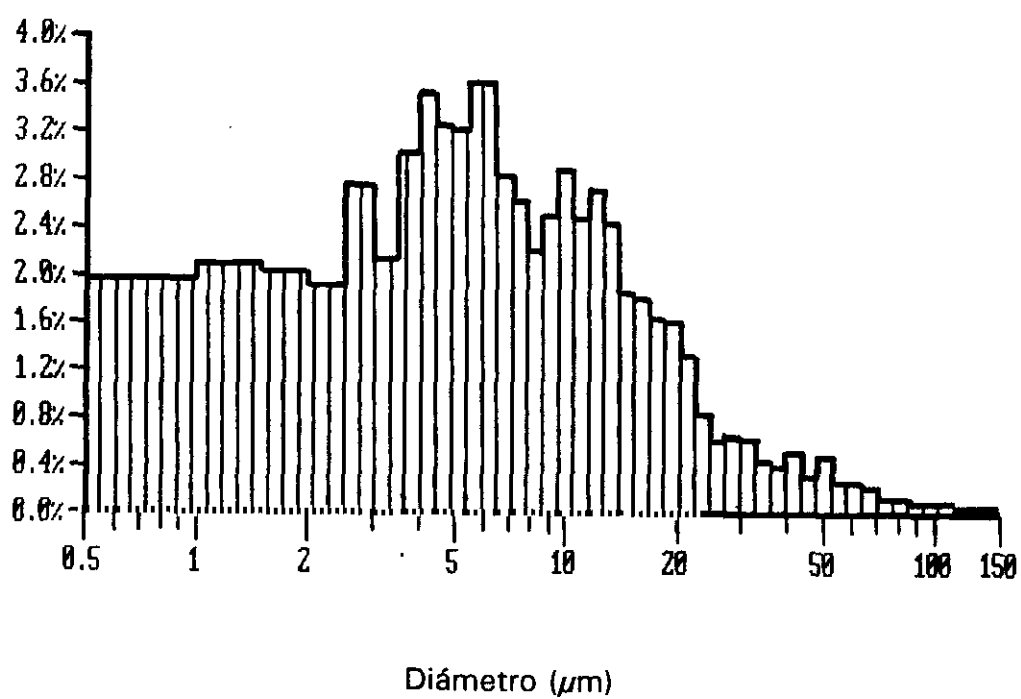
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	13,75	14,42	0,05	0,04
1,0 - 2,0	18,49	15,10	0,25	0,15
2,0 - 3,0	10,61	9,76	0,42	0,29
3,0 - 4,0	10,05	7,70	0,80	0,45
4,0 - 5,0	11,59	7,97	1,51	0,75
5,0 - 6,0	6,54	6,49	1,27	0,92
6,0 - 7,0	4,52	5,28	1,23	1,03
7,0 - 8,0	3,34	3,71	1,20	0,97
8,0 - 9,0	2,36	2,88	1,08	0,98
9,0 - 10,0	2,86	3,14	1,67	1,34
10,0 - 20,0	10,67	15,44	13,53	14,59
20,0 - 30,0	2,38	3,87	8,87	10,45
30,0 - 40,0	0,86	1,48	6,68	8,25
40,0 - 50,0	0,75	1,05	9,61	9,81
50,0 - 60,0	0,38	0,61	7,39	8,57
60,0 - 70,0	0,26	0,41	7,16	8,00
70,0 - 80,0	0,17	0,19	6,11	5,15
80,0 - 90,0	0,10	0,12	4,80	4,11
90,0 - 100,0	0,08	0,11	4,87	4,54
100,0 - 150,0	0,23	0,29	21,51	19,60

Resultados estadísticos del ensayo de tamaño de partícula.

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
6,48 \pm 10,62	8,06 \pm 12,17	7,27 \pm 11,39	12,44 \pm 12,18	14,60 \pm 13,82	13,52 \pm 13,00

FIGURA 1

Distribución del tamaño de partícula de ketoprofeno.



4.2.3 IDENTIFICACIÓN

Espectro ultravioleta

El espectro ultravioleta de ketoprofeno se realizó en etanol absoluto y en tampón fosfato de pH 7,4 como medios de disolución. La concentración elegida fue de 10 $\mu\text{g/ml}$ y la lectura se realizó en celdas de 1 cm de paso óptico, utilizando un espectrofotómetro BECKMAN DU 6.

En la figura 2 se expone la representación gráfica de los dos espectros obtenidos.

En la tabla II se muestran los resultados analíticos que figuran en el certificado de análisis de ketoprofeno, emitido por el proveedor.

4.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE ANÁLISIS CUANTITATIVO DE KETOPROFENO

La determinación cuantitativa de ketoprofeno se realizó espectrofotométricamente en la región ultravioleta. Esta técnica cumple con las características de funcionamiento de un método analítico, como son la fiabilidad y practicabilidad que demuestran su aptitud para la valoración de ketoprofeno *in vitro* (Castro y col., 1989).

4.3.1 VALIDACIÓN PROSPECTIVA DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA DETERMINACIÓN DE KETOPROFENO

Especificidad

La capacidad del método para determinar el ketoprofeno sin interferencias de disolventes, excipientes (placebos), impurezas o productos de degradación, se demuestra analizando muestras con ketoprofeno, muestras

con excipientes y con diferentes disolventes .

Linealidad

La capacidad del método para obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración de ketoprofeno en la muestra, dentro de un intervalo de concentraciones determinado, se comprueba con siete muestras de concentraciones comprendidas entre 1,6 µg/ml y 12 µg/ml que se analizan por cuadruplicado. A continuación se determina la curva de calibración que relaciona las respuestas en absorbancia con la concentración de ketoprofeno en la muestra y la correspondiente recta de regresión. La ecuación de ajuste lineal, es la siguiente:

$$y = a + b.x$$

Donde:

x, concentración

y, respuesta en absorbancia

b, pendiente de la recta

a, término independiente u ordenada en el origen

La evaluación de la linealidad y la proporcionalidad se realiza mediante el tratamiento estadístico de los datos obtenidos. La interpretación estadística de la regresión lineal se efectúa mediante los siguientes parámetros y pruebas:

coeficiente de regresión del ajuste lineal

prueba de linealidad:

coeficiente de variación de los factores respuesta (f)

error estándar y límites de confianza de la pendiente, b

análisis de varianza para la regresión

prueba de proporcionalidad

Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)

La repetibilidad se comprueba analizando una misma muestra tres veces consecutivas bajo las mismas condiciones. El coeficiente de variación entre las diferentes lecturas es el parámetro que evalúa la precisión del sistema instrumental o repetibilidad (Garcés, J., et al., 1989).

La reproducibilidad se demuestra analizando tres muestras por triplicado con diferente concentración y en tres días distintos. El parámetro de evaluación es el coeficiente de variación de reproducibilidad global entre la misma muestra analizada en diferentes días.

Exactitud

La comprobación de la exactitud del método se realiza mediante el cálculo de la concentración de ketoprofeno recuperada frente a la concentración teórica añadida y se realiza la prueba estadística de t de Student para comprobar si existe o no diferencia significativa entre ambas concentraciones.

Límite de cuantificación

Parámetro cuantitativo que se determina utilizando muestras de baja concentración, para fijar la cantidad mínima que puede analizarse con un coeficiente de variación aceptable.

Límite de detección

La determinación de este parámetro cualitativo se realiza utilizando muestras muy diluidas, para establecer la concentración mínima con la que se obtiene una respuesta diferenciable del ruido del aparato (Garcés, J. et al., 1988).

4.3.2 CONDICIONES DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA DETERMINACIÓN DE KETOPROFENO

En la validación del método espectrofotométrico utilizado para la determinación del ketoprofeno, es necesario tener en cuenta las condiciones analíticas que se establecen en los dos procedimientos utilizados para determinar el ketoprofeno formulado y el ketoprofeno en las muestras extraídas en el ensayo de cesión.

El equipo utilizado ha sido un espectrofotómetro BECKMAN DU 6 y la lectura de las muestras se realizó en todos los casos en celdas de 1 cm de paso óptico.

La diferencia entre los dos procedimientos de determinación de ketoprofeno se encuentra en la longitud de onda de máxima absorción y en el disolvente utilizado para la preparación de las soluciones de ensayo. Las condiciones analíticas de ambos procedimientos son las siguientes:

- **Determinación del contenido de ketoprofeno en formulaciones tópicas**

Preparación de las muestras de ensayo: se utilizó etanol absoluto como disolvente.

Longitud de onda de medida: 254 nm

- **Determinación del contenido de ketoprofeno en las muestras extraídas en los ensayos de cesión**

Preparación de las muestras de ensayo: se utilizó solución de tampón fosfato de pH 7,4 como disolvente.

Longitud de onda de medida: 260 nm

4.3.2.1 Técnica operatoria espectrofotométrica para la determinación de ketoprofeno

- Valoración utilizando etanol absoluto como disolvente

100 mg de ketoprofeno exactamente pesados, se disuelven en 500 ml de etanol absoluto. Con esta solución, se preparan por dilución muestras de concentraciones comprendidas entre $1,6 \mu\text{g/ml}$ y $12 \mu\text{g/ml}$ de ketoprofeno, cuya lectura se realiza a 254 nm frente al disolvente como blanco.

- Valoración utilizando solución tampón fosfato de pH 7,4 como disolvente

La técnica operatoria coincide con el procedimiento anterior, excepto en el disolvente que se utiliza en la solución de ensayo y en la longitud de onda de medida que en este caso es 260 nm.

4.3.2.2 Resultados

En las tablas III y IV, se muestran los valores individuales, los valores medios y los coeficientes de variación, expresados en absorbancias, de cada una de las muestras analizadas para comprobar la linealidad del método en diferentes medios de disolución. Debajo de estas tablas se presentan los resultados de regresión lineal con las ecuaciones de ajuste obtenidas por mínimos cuadrados. Los coeficientes de regresión obtenidos, son superiores a 0,999 y según la tabla estadística (Carrasco, 1986) que establece el grado de significación del valor del coeficiente de correlación, se deduce que para $n-2$ grados de libertad ($28-2 = 26$), el valor experimental 0,999, supone una correlación positiva con una probabilidad superior al 99,9 % (significancia al 1 por 1000).

La representación gráfica de las rectas de regresión se expone en las Figuras 3 y 4.

En las tablas V y VI se reúnen los resultados del análisis de la varianza

(ANOVA) para la regresión, de la evaluación de la linealidad de la pendiente y de la prueba de proporcionalidad.

En las tablas VII y VIII se agrupan los valores de los factores respuesta, los coeficientes de variación son del 2,46 % y 3,78 % utilizando etanol absoluto y tampón fosfato de pH 7,4 respectivamente, los cuales se encuentran dentro del margen establecido (inferior al 5 %).

Los resultados de los ensayos de precisión (repetibilidad y reproducibilidad) se exponen en las tablas IX y X. Los coeficientes de variación de reproducibilidad globales se agrupan en la tabla XI, donde puede observarse que son aceptables en todos los casos (valor inferior al 5 %).

En las tablas XII y XIII se reúnen los datos correspondientes al ensayo de exactitud. Aplicado el tratamiento estadístico de t de Student, se deduce que no hay diferencias significativas ($p = 0,05$) según se muestra en la tabla XIV.

El límite de cuantificación se estableció en 1,6 $\mu\text{g/ml}$ y el límite de detección en 1,2 $\mu\text{g/ml}$.

De acuerdo con los datos obtenidos en los ensayos realizados y los resultados de los tratamientos estadísticos aplicados, puede establecerse la idoneidad de los procedimientos espectrofotométricos utilizados para la determinación cuantitativa de ketoprofeno.

FIGURA 2

Espectro ultravioleta de una solución de 10 $\mu\text{g/ml}$ de ketoprofeno en etanol absoluto y en tampón fosfato de pH 7,4.

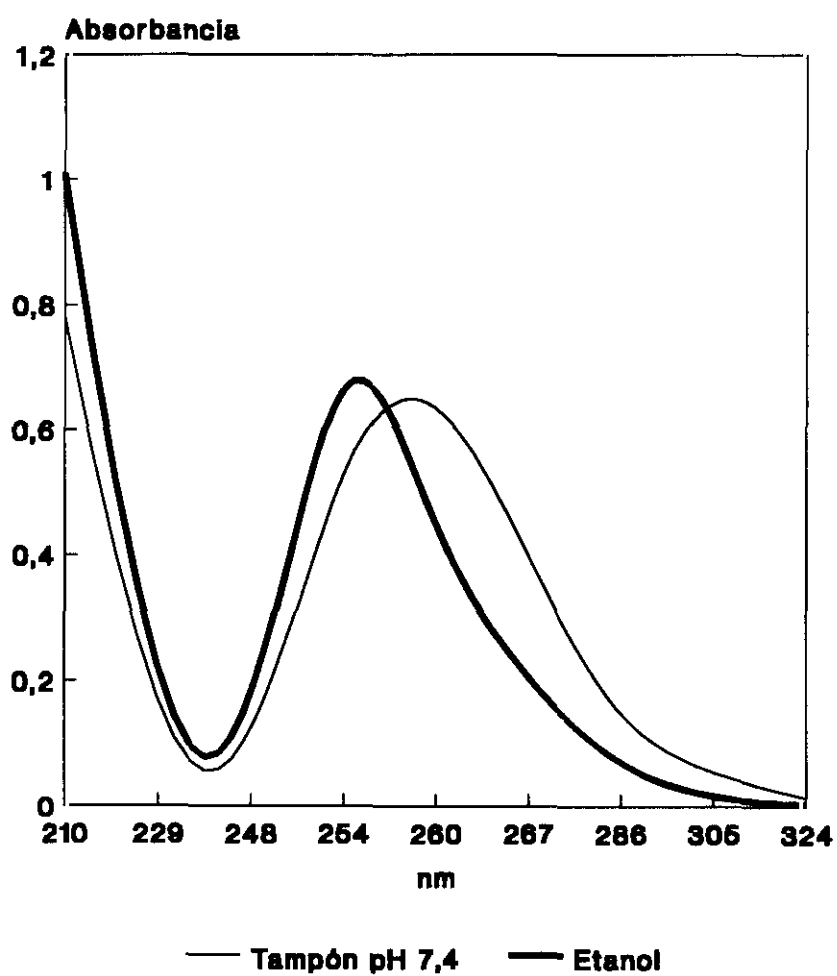


TABLA II

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE KETOPROFENO EMITIDO POR EL LABORATORIO DE ANÁLISIS DEL PROVEEDOR	
Producto	Ketoprofeno
Lote N°	4324
Aspecto	Polvo blanco inodoro
Identificación	Positiva
Punto de Fusión	93° C - 96° C
Pérdida de peso al secado	0,50 %
Solubilidad	Correcta
Ensayo volumétrico	100,5 % de riqueza
Cromatografía en capa fina	Correcto
Metales pesados	20 ppm
Cenizas sulfúricas	0,10 %
Color de la solución	Correcto

TABLA III

Absorbancias correspondientes a las diferentes concentraciones de ketoprofeno en etanol absoluto, utilizadas para el estudio de linealidad del método espectrofotométrico.

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIAS				$\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$	CV (%)
	I	II	III	IV		
1,6	0,110	0,111	0,109	0,112	$0,110 \pm 0,00$	1,17
2	0,149	0,148	0,141	0,141	$0,145 \pm 0,00$	3,00
4	0,280	0,277	0,271	0,271	$0,275 \pm 0,00$	1,64
6	0,415	0,413	0,414	0,409	$0,413 \pm 0,00$	0,64
8	0,550	0,548	0,538	0,539	$0,544 \pm 0,01$	1,13
10	0,693	0,690	0,681	0,680	$0,686 \pm 0,01$	0,94
12	0,832	0,832	0,812	0,811	$0,822 \pm 0,01$	1,44

ECUACIÓN DE AJUSTE LINEAL			
a	b	r	r^2
0,004	0,068	$0,9999$ ($p = 0,001$)	0,9999

TABLA IV

Absorbancias correspondientes a las diferentes concentraciones de ketoprofeno en solución tampón fosfato de pH 7,4 utilizadas para el estudio de linealidad del método espectrofotométrico.

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIAS				$\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$	CV (%)
	I	II	III	IV		
1,6	0,110	0,110	0,111	0,114	$0,111 \pm 0,00$	1,70
2	0,141	0,140	0,142	0,140	$0,141 \pm 0,00$	0,68
4	0,268	0,255	0,260	0,266	$0,262 \pm 0,00$	2,25
6	0,390	0,390	0,391	0,389	$0,390 \pm 0,00$	0,21
8	0,514	0,521	0,528	0,525	$0,522 \pm 0,01$	1,16
10	0,640	0,647	0,649	0,650	$0,646 \pm 0,00$	0,70
12	0,764	0,765	0,770	0,768	$0,767 \pm 0,00$	0,36

ECUACION DE AJUSTE LINEAL			
a	b	r	r^2
0,012	0,063	$0,9999$ ($p = 0,001$)	0,9998

FIGURA 3

Representación gráfica de la recta de regresión obtenida para el ketoprofeno en etanol absoluto. Cada punto corresponde al valor medio de cuatro ensayos.

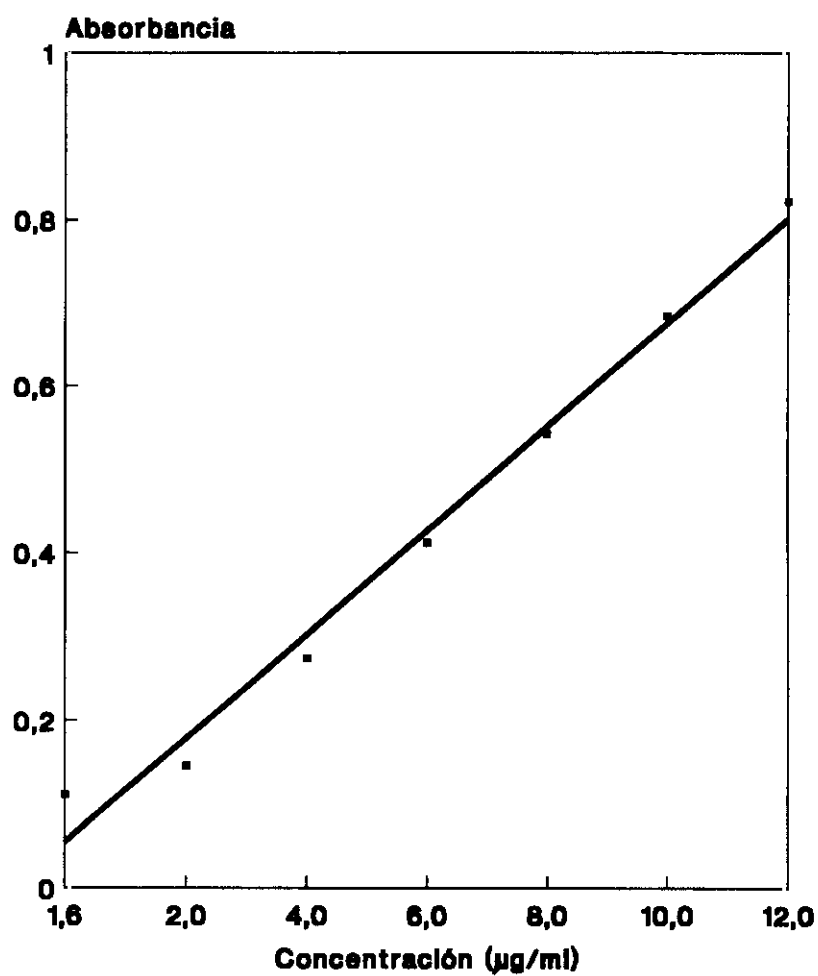


FIGURA 4

Representación gráfica de la recta de regresión obtenida para el ketoprofeno en solución tampón fosfato de pH 7,4. Cada punto corresponde al valor medio de cuatro ensayos

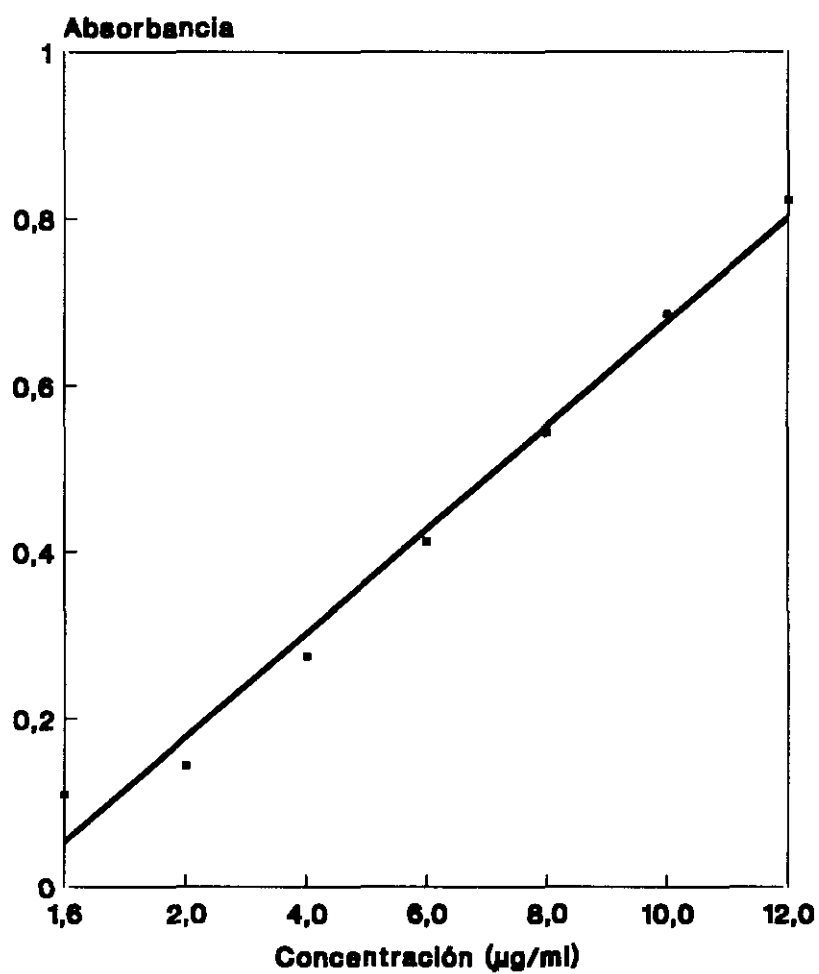


TABLA V

ANOVA para la regresión.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	FACTOR	VARIANZA	GRADOS DE LIBERTAD	F	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
ETANOL	REGRESIÓN	1,7588	1	44766,277	P < 0,01
	RESIDUAL	3,928 E ⁻⁵	26		
TAMPÓN pH 7,4	REGRESIÓN	1,5181	1	73429,064	P < 0,01
	RESIDUAL	2,067 E ⁻⁵	26		

TABLA VI

Evaluación de la linealidad de la pendiente y examen de proporcionalidad.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	PENDIENTE	
	ERROR ESTÁNDAR (Sb)	LÍMITES DE CONFIANZA
ETANOL	3,2155 E ⁻⁴	0,068 ± 2,056 · 3,2155 E ⁻⁴ (6,866 E ⁻² - 6,734 E ⁻²)
TAMPÓN pH 7,4	2,3326 E ⁻⁴	0,063 ± 2,056 · 2,3326 E ⁻⁴ (6,348 E ⁻² - 6,252 E ⁻²)

MEDIO DE DISOLUCIÓN	TÉRMINO INDEPENDIENTE	
	ERROR ESTÁNDAR (Sb)	LÍMITES DE CONFIANZA
ETANOL	2,3269 E ⁻³	0,004 ± 2,056 · 2,3269 E ⁻³ (8,784 E ⁻³ - 7,841 E ⁻⁴)
TAMPÓN pH 7,4	1,6880 E ⁻³	0,010 ± 2,056 · 1,6880 E ⁻³ (1,347 E ⁻² - 6,529 E ⁻³)

TABLA VII

Coeficiente de variación de los factores respuesta utilizando etanol absoluto como medio de disolución.

x ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIAS	f (y/x)
1,6	0,110 0,111 0,109 0,112	68,75 69,37 68,12 70,00
2	0,149 0,148 0,141 0,141	74,50 74,00 70,50 70,50
4	0,280 0,277 0,271 0,271	70,00 69,25 67,75 67,75
6	0,415 0,413 0,414 0,409	69,17 68,83 69,00 68,17
8	0,550 0,548 0,538 0,539	68,75 68,50 67,25 67,37
10	0,693 0,690 0,681 0,680	69,30 69,00 68,10 68,00
12	0,832 0,832 0,812 0,811	69,33 69,33 67,67 67,58

TABLA VIII

Coeficiente de variación de los factores respuesta utilizando tampón fosfato pH 7,4 como medio de disolución.

x (µg/ml)	ABSORBANCIAS	f (y/x)
1,6	0,110 0,110 0,111 0,114	68,75 68,75 69,37 71,25
2	0,141 0,140 0,142 0,140	70,50 70,00 71,00 70,00
4	0,268 0,255 0,260 0,266	67,00 63,75 65,00 66,50
6	0,390 0,390 0,391 0,389	65,00 65,00 65,17 64,83
8	0,514 0,521 0,528 0,525	64,25 65,12 66,00 65,62
10	0,640 0,647 0,649 0,650	64,00 64,70 64,90 65,00
12	0,764 0,765 0,770 0,768	63,67 63,75 64,17 64,00

TABLA IX

Precisión (repetibilidad y reproducibilidad) en etanol absoluto como medio de disolución.

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA		
	n	$\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$	CV (%)
DIA 1			
2	0,148 0,149 0,146	$0,148 \pm 0,0$	1,03
6	0,415 0,414 0,413	$0,414 \pm 0,0$	0,24
10	0,692 0,690 0,693	$0,692 \pm 0,0$	0,22
DIA 2			
2	0,141 0,142 0,144	$0,142 \pm 0,0$	1,07
6	0,410 0,411 0,411	$0,411 \pm 0,0$	0,14
10	0,681 0,682 0,680	$0,681 \pm 0,0$	0,15
DIA 3			
2	0,147 0,148 0,148	$0,148 \pm 0,0$	0,39
6	0,413 0,413 0,412	$0,413 \pm 0,0$	0,14
10	0,690 0,688 0,691	$0,690 \pm 0,0$	0,22

TABLA X

Precisión (repetibilidad y reproducibilidad) en tampón fosfato pH 7,4 como medio de disolución.

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA		
	n	$\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$	CV (%)
DIA 1			
2	0,140 0,139 0,139	$0,139 \pm 0,0$	0,41
6	0,390 0,390 0,391	$0,390 \pm 0,0$	0,15
10	0,648 0,650 0,650	$0,649 \pm 0,0$	0,18
DIA 2			
2	0,140 0,141 0,140	$0,140 \pm 0,0$	0,41
6	0,393 0,391 0,392	$0,392 \pm 0,0$	0,25
10	0,651 0,649 0,651	$0,650 \pm 0,0$	0,18
DIA 3			
2	0,138 0,140 0,140	$0,139 \pm 0,0$	0,83
6	0,392 0,391 0,391	$0,391 \pm 0,0$	0,15
10	0,647 0,648 0,647	$0,647 \pm 0,0$	0,09

TABLA XI

Resultados de reproducibilidad.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	MEDIA GLOBAL \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR	COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE REPRODUCIBILIDAD GLOBAL (%)
ETANOL	2	0,146 \pm 0,0	2,37
	6	0,413 \pm 0,0	0,37
	10	0,688 \pm 0,0	0,85
TAMPÓN FOSFATO pH 7,4	2	0,139 \pm 0,0	0,41
	6	0,391 \pm 0,0	0,25
	10	0,649 \pm 0,0	0,23

TABLA XII

Exactitud del método utilizando etanol absoluto como medio de disolución.

CONCENTRACIÓN TEÓRICA ($\mu\text{g/ml}$)	CONCENTRACIÓN EXPERIMENTAL ($\mu\text{g/ml}$)				$\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$
	I	II	III	IV	
1,6	1,56	1,57	1,54	1,59	1,56 \pm 0,02
2	2,13	2,12	2,01	2,01	2,08 \pm 0,07
4	4,06	4,01	3,92	3,92	3,98 \pm 0,07
6	6,04	6,01	6,02	5,95	6,00 \pm 0,04
8	8,02	7,99	7,85	7,86	7,93 \pm 0,09
10	10,12	10,08	9,95	9,93	10,02 \pm 0,09
12	12,17	12,17	11,87	11,86	12,02 \pm 0,18

TABLA XIII

Exactitud del método utilizando tampón fosfato pH 7,4 como medio de disolución.

CONCENTRACIÓN TEÓRICA ($\mu\text{g/ml}$)	CONCENTRACIÓN EXPERIMENTAL ($\mu\text{g/ml}$)				$\bar{x} \pm \sigma_{n-1}$
	I	II	III	IV	
1,6	1,57	1,57	1,58	1,61	$1,58 \pm 0,02$
2	2,03	2,04	2,07	2,04	$2,04 \pm 0,02$
4	4,06	3,86	3,94	4,03	$3,97 \pm 0,09$
6	5,99	5,99	6,00	5,97	$5,99 \pm 0,01$
8	7,95	8,06	8,17	8,12	$8,07 \pm 0,09$
10	9,93	10,04	10,08	10,09	$10,03 \pm 0,07$
12	11,89	11,91	11,99	11,95	$11,93 \pm 0,04$

TABLA XIV

Evaluación de la exactitud del método espectrofotométrico mediante el estadístico t de Student.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	ETANOL	TAMPÓN pH 7,4
DIFERENCIA	$1,4286 \text{ E}^{-3}$	$1,4286 \text{ E}^{-3}$
ERROR ESTÁNDAR	2,1265	2,1250
t	$6,718 \text{ E}^{-4}$	$6,723 \text{ E}^{-4}$
GRADOS DE LIBERTAD	12	12
PROBABILIDAD	0,999	0,999
VARIABLE HOMOGÉNEA	Si	Si
SIGNIFICACIÓN	No significativo	No significativo

5.- DESARROLLO DE FORMULACIONES TÓPICAS Y DE REFERENCIA. **FORMULACIONES PARA COMPARACIÓN**

5.1 MATERIALES Y EQUIPOS

5.1.1 MATERIALES

Ketoprofeno

Etanol 96 %

Hidróxido sódico, calidad reactivo analítico

Excipientes para formulaciones tópicas

Agua destilada

Espátulas

Material de vidrio apropiado

Tubos de aluminio

5.1.2 EQUIPOS

Granatario SARTORIUS BASIC

Baño termostatzado TECHNE TEMPETTE JUNIOR TE - 8J

Homogenizador POLYTRON PT 3000

Mezcladora P. Prat, tipo B

5.2 FORMULACIONES DESARROLLADAS

5.2.1 FORMULACIONES ANHIDRAS

5.2.1.1 Formulación anhidra hidrosoluble y sintética (Formulación I)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipiente:	
Excipiente anhidro hidrófilo (WL 1108)	100

Técnica operatoria

Fusión del excipiente, adición del principio activo bajo agitación y finalización del proceso en mezcladora.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

5.2.1.2 Formulación anhidra liposoluble semi-sintética (Formulación II)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Tricapro-caprilato de glicerol (Labrafac ^R lipófilo)	10
Lanolina	10
Vaselina sólida	80

Técnica operatoria

Fusión de la vaselina y la lanolina. El principio activo se incorpora en el tricapro-caprilato de glicerol fundido, mediante el POLYTRON. Unión de las dos fases bajo agitación en mezcladora.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

5.2.2 FORMULACIONES AUTOEMULSIONABLES

5.2.2.1 Autoemulsión A/O clásica (Formulación III)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Lanolina	30
Vaselina sólida	30
Vaselina líquida	20
Agua destilada	20 ml

Técnica operatoria

Fusión de las vaselinas y la lanolina y adición del principio activo mediante agitación en el POLYTRON. Incorporación de la fase acuosa caliente y se finaliza el proceso bajo agitación en mezcladora.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

5.2.2.2 Autoemulsión O/A (Formulación IV)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Ésteres de glicerol y de oxipolietilenglicoles (Gelot ^R)	15
Glicéridos polioxietilénicos (Labrafil ^R)	2
Vaselina líquida	6
Agua destilada	77 ml

Técnica operatoria

Fusión de los componentes oleosos y adición del principio activo.
Incorporación de la fase acuosa caliente bajo agitación en mezcladora.
Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

5.2.2.3 Autoemulsión O/A hidroalcohólica (Formulación V)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7

Excipientes:

Palmitoestearato de glicol asociado a un derivado fosfórico de alcohol graso (Sedefos ^R)	26
Glicéridos polioxietilénicos (Labrafil ^R)	2
Vaselina líquida	6
Alcohol etílico 96 %	2 ml
Agua destilada	64 ml

Técnica operatoria

Fusión de los componentes, excepto el alcohol etílico y adición del principio activo bajo agitación en POLYTRON. Se completa la agitación en mezcladora y finalmente se añade el alcohol etílico.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

Formulación placebo o blanco

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
-------------	--------------

Excipientes:

Palmitoestearato de glicol asociado a un derivado fosfórico de alcohol graso (Sedefos ^R)	20
Glicéridos polioxietilénicos (Labrafil ^R)	2
Vaselina líquida	6
Alcohol etílico 96 %	4 ml
Agua destilada	68 ml

El ajuste cuantitativo de excipientes fue necesario para obtener una consistencia aceptable de la forma tópica.

5.2.3 FORMULACIÓN GEL (Formulación VI)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Polímero carboxivinílico (Carbopol ^R)	1
Propilenglicol	41
Hidróxido sódico 3 %	4 ml
Agua destilada	54 ml

Técnica operatoria

Mezcla en caliente de propilenglicol y agua destilada, adición del principio activo bajo agitación en POLYTRON. Cuando la dispersión es homogénea, se añade el polímero carboxivinílico y se completa la agitación en POLYTRON y posteriormente en mezcladora donde se adiciona la solución de hidróxido sódico.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

Formulación placebo o blanco

Se utiliza una solución de hidróxido sódico al 10 %, más concentrada. En la forma activa se utilizó la solución de hidróxido sódico al 3% por cambios en la consistencia de la forma tópica, como consecuencia de la adición del principio activo.

5.2.4 FORMULACIONES DE POMADA-GEL

5.2.4.1 Pomada-gel O/A (Formulación VII)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Polímero carboxivinílico (Carbopol [®])	0,4
Derivado hidrófilo de cera de abejas (Apifil [®])	4
Vaselina líquida	7
Miristato de octil dodecilo	4
Hidróxido sódico 3%	1,6 ml
Agua destilada	83 ml

Técnica operatoria

Dispersión del polímero carboxivinílico en el agua de la formulación mediante el POLYTRON y calentar posteriormente. Fusión del derivado hidrófilo de cera de abejas, vaselina y miristato de octil dodecilo e incorporación del principio activo mediante agitación en POLYTRON. Mezcla de las dos fases, dispersión acuosa y componentes lipófilos fundidos, por agitación en POLYTRON. Finalmente se termina la preparación en mezcladora donde se adiciona la solución de hidróxido sódico.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

Formulación placebo o blanco

Se utiliza una solución de hidróxido sódico más concentrada, al 10 %. En

la forma activa se utiliza hidróxido sódico en solución al 3%, debido a modificaciones en la consistencia de la formulación que se producen por la adición del ketoprofeno.

5.2.4.2 Pomada-gel A/O (Formulación VIII)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Polímero carboxivinílico (Carbopol ^R)	1
Ésteres de polietilenglicol 6 y cera de abejas y estearato de polietilenglicol 6 (Apifac ^R)	22
Vaselina líquida	8
Miristato de octil dodecilo	6
Isostearato de isostearilo	4
Hidróxido sódico 3%	3 ml
Agua destilada	56 ml

Técnica operatoria

Dispersión del polímero carboxivinílico en agua destilada mediante el POLYTRON y calentamiento posterior. Fusión de los componentes oleosos de la formulación e incorporación del principio activo por agitación en POLYTRON. Mezcla de las dos fases en POLYTRON y finalmente en mezcladora, donde se añade la solución de hidróxido sódico.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

Formulación placebo o blanco

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Excipientes:	
Polímero carboxivinílico (Carbopol [®])	0,6
Ésteres de polietilenglicol 6 y cera de abejas y estearato de polietilenglicol 6 (Apifac [®])	12
Vaselina líquida	10
Miristato de octil dodecilo	10
Isostearato de isostearilo	8
Hidróxido sódico 10 %	2,4 ml
Agua destilada	57 ml

El ajuste cuantitativo de excipientes que se realizó en la forma activa, fue para evitar la modificación en la consistencia que produce la adición del ketoprofeno.

5.2.5 FORMULACIONES DE REFERENCIA

5.2.5.1 Pomada anhidra USP 23 pág. 1114 (Formulación IX)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7

Excipientes:

Cera blanca	5
Vaselina blanca	95

Técnica operatoria

Fusión completa de los excipientes e incorporación del principio activo por agitación en POLYTRON. La preparación se finaliza en mezcladora.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

5.2.5.2 Pomada O/A USP 23 pág. 1114 (Formulación X)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,7
Excipientes:	
Alcohol estearílico	25
Vaselina blanca	25
Laurilsulfato sódico	1
Propilenglicol	12
Agua destilada	37 ml

Técnica operatoria

Fusión del alcohol estearílico y la vaselina e incorporación del principio activo bajo agitación. Calentamiento de la fase constituida por el resto de los componentes de la formulación y unión de las dos fases mediante agitación. La preparación se finaliza en mezcladora.

Envasado en tubos de aluminio (Suñé, J.M., 1990).

5.3 FORMULACIONES COMPARATIVAS

5.3.1 POMADA COMERCIAL (Formulación XI)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	1
Excipientes c.s.	

5.3.2 GEL COMERCIAL (Formulación XII)

Composición por 100 g:

Componentes	Cantidad (g)
Principio activo:	
Ketoprofeno	2,5
Excipientes c.s.	

6.- ESTUDIO DE ESTABILIDAD

6.1 MATERIALES Y EQUIPOS

6.1.1 MATERIALES

- Formulaciones tópicas de ensayo
- Vehículos de las formulaciones desarrolladas (placebos)
- Etanol absoluto, calidad reactivo analítico
- Fosfato potásico, KH_2PO_4 , calidad reactivo analítico
- Hidróxido sódico, calidad reactivo analítico
- Agua destilada para análisis
- Material de vidrio apropiado
- Espátulas de diversos tamaños
- Lupa
- Portaobjetos
- Receptáculo penetrométrico
- Receptáculos para el ensayo de cesión libre
- Membranas sintéticas para el ensayo de cesión
- Mechero Bunsen

6.1.2 EQUIPOS

- pHmetro CRISON Ph 2002
- Granatario SARTORIUS BASIC
- Balanza analítica AUGUST SAUTER
- Penetrómetro electrónico ASTM
- Extensómetro
- Deslizómetro
- Viscosímetro de cono y placa WELLS - BROOKFIELD, Modelo DV - III
- Baño termostatzado TECHNE INC., Modelo TE - 8J
- Estufas RADIBER, S.A., Modelo EC - 475

- Analizador de tamaño de partículas GALAI CIS-1
- Aparato N° 5, Paleta sobre disco USP 23
- Célula de difusión de Franz modificada
- Espectrofotómetro ultravioleta-visible BECKMAN DU 6

6.2 CONDICIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El diseño de protocolos de estabilidad es muy variado, así como el tratamiento estadístico aplicable (Carstensen, J.T. et al., 1992). El desarrollo de métodos para efectuar predicciones de estabilidad, atiende tanto a la degradación del principio activo como a la alteración de las características fisicoquímicas de la forma farmacéutica (Franquesa, R., 1976; Pellerin, F. et al., 1990).

En la presente memoria, se realizó un estudio acelerado de la estabilidad (Lieberman, H.A., et al., cáp. 1, 1988) que consistió en situar las formulaciones en estudio a temperaturas elevadas (Franquesa, R., 1971) y evaluar su degradación mediante diferentes ensayos fisicoquímicos. El almacenamiento de las formulaciones se realizó en condiciones ambientales, entre 21° C y 25° C, y en estufas termostatzadas a 35° C y 45° C (Burson, J. L. S. et al., 1986), durante un periodo total de seis meses (Sánchez, J. et al., I. 1989). El análisis de muestras se realizó en intervalos mensuales, trimestrales o a tiempo final, en función de las características del ensayo en cuestión.

Los estudios de estabilidad acelerados incrementan la degradación del principio activo y permiten hacer una extrapolación del periodo de validez del medicamento a temperatura ambiente (Kloos, C., 1991; Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea, Vol. III, 1989). La degradación de una forma farmacéutica sometida a 45° C durante un mes, equivale al deterioro sufrido a 20° C en un año, dos meses bajo esas condiciones equivalen al deterioro de dos años y tres meses equivalen a tres años

(Helman, J., cáp.66, 1982).

6.3 ENSAYOS REALIZADOS

6.3.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

La determinación de ketoprofeno en las formas tópicas se realizó por duplicado y en intervalos mensuales durante el periodo total de almacenamiento de seis meses.

El proceso de valoración de ketoprofeno en las formulaciones tópicas se realiza de diferente manera en función de la composición de la forma semiconsistente. En el caso de formulaciones acuo-oleosas o formulaciones con elevado contenido oleoso, difícilmente dispersables en etanol absoluto caliente, se realizó una filtración a vacío antes de proceder a la lectura espectrofotométrica. Cuando las muestras fueron fácilmente dispersables o incluso solubles en etanol absoluto caliente, se sometieron a espectrofotometría directamente.

La técnica analítica de cuantificación de ketoprofeno es la espectrofotometría UV a 254 nm, utilizando etanol absoluto como disolvente de extracción y realizando las medidas en el espectrofotómetro BECKMAN DU-6. En el capítulo 4 de esta memoria se detalla la validación de este método analítico.

Expresión de resultados

Ajuste de los resultados de degradación química a modelos cinéticos (Bolos, J., et al., 1971) de orden cero y orden uno (PMA's Joint QC-PDS Stability Committee, 1991; Tomas, M.C., 1980).

Ecuación de orden cero:

$$y = a - b \cdot x$$

Ecuación de orden uno:

$$\ln y = \ln a - b \cdot x$$

$$y = a \cdot e^{-b \cdot x}$$

Donde,

y : concentración remanente

a : concentración inicial

b : constante de velocidad de degradación

Representación gráfica de los resultados experimentales (Helman, J., Vol. 8, cáp. 68, 1982).

6.3.2 ENSAYOS FÍSICOS

6.3.2.1 Caracteres organolépticos

La observación del aspecto se realiza de forma visual situando una muestra de la formulación entre dos portaobjetos y realizando presión sobre ellos. A continuación, para determinar la homogeneidad se deposita la muestra así preparada sobre un fondo blanco y negro, se comprueba si existen grumos o partículas extrañas con ayuda de una lupa.

Para completar la evaluación de los caracteres organolépticos de la forma tópica, se observa su comportamiento en aplicación cutánea (Lotteau, P. et al., 1990).

Este ensayo se realiza a tiempo inicial y en intervalos mensuales durante todo el periodo de estudio.

6.3.2.2 Evolución del pH

El examen de la evolución o variación del pH durante el almacenamiento, se encuentra entre las pruebas de estabilidad que se incluyen en la mayoría de los protocolos de predicción del comportamiento de formulaciones semisólidas a lo largo del tiempo (Calomarde, J.V. et al., 1989; Córdoba, M., et al., 1987).

En formulaciones de fase externa oleosa o cuando su contenido oleoso no permite una dispersión aceptable en agua, se utiliza la técnica de Fiedler (Nogueira, L., 1973) que consiste en la fusión de la muestra y adición de agua neutra a 70° C, filtración posterior y determinación del pH en el líquido filtrado.

La medición de pH se realiza con un pHmetro Crison Ph 2002, a tiempo inicial y a intervalos mensuales durante el periodo de almacenamiento establecido.

6.3.2.3 Consistencia . Medidas penetrométricas

La consistencia del producto semisólido es crítica para su aceptación por el paciente y está relacionada con la eficacia terapéutica y la estabilidad de la forma farmacéutica (Lieberman, H.A., et al., cáp. 1, 1988; Sánchez, J., et al., II. 1989).

La evaluación de la consistencia se realizó utilizando el método penetrométrico, que consiste en la penetración de un cuerpo sólido en la sustancia a investigar (Remington, cáp. 82, 1987). El penetrómetro de cono es el dispositivo más utilizado, se fundamenta en la caída de un cono

invertido por su propio peso desde la superficie de la pomada (Mahler, E., 1968).

Richardson (extraído de Nogueira, L., et al., cáp. 12, 1990), propone el empleo de un cono doble de 30° y 90° de ángulo que sería adoptado por la A.S.T.M. (American Society for Testing Materials) e incorporado a la Farmacopea de Estados Unidos (USP 23, pág. 1195, 1995). De esta forma la penetrometría se acepta como técnica resolutoria del ensayo de consistencia de formas farmacéuticas semisólidas.

La medida de la consistencia se realizó determinando la profundidad alcanzada por un cono en tiempos determinados, según la técnica propuesta por Velon, P. et al., 1957. Delonca, H. et al., 1965, establece la ecuación de ajuste logarítmica que Velon propone como ley matemática representativa del movimiento de penetración del cono en el interior de la masa de ensayo (Del Pozo, A. et al., 1986).

El fenómeno de penetración en masas semisólidas es un fenómeno que continúa transcurridos cinco segundos (Därr, A., 1981), prescritos como tiempo máximo de las técnicas penetrométricas. Este hecho permite la representación gráfica del fenómeno penetración en función del tiempo.

FIGURA 5

Cono doble utilizado en los ensayos penetrométricos.



Técnica operatoria

- La determinación a tiempo inicial se realizó transcurridas 24 horas desde la preparación de la formulación.
- Llenado de los recipientes de ensayo -cilindros de metal con fondo plano de 70 mm e diámetro- con espátula.
- Penetrómetro electrónico ASTM , peso del cono metálico 102 gramos.
- Tiempos de duración del ensayo: 5, 7, 10, 15, 30, 60 y 120 segundos.
- Cinco determinaciones en cada formulación.
- Indicación de la temperatura de ensayo.

Expresión de resultados

Representación gráfica de los valores de penetración obtenidos en los diferentes intervalos de tiempo (Córdoba, M., et al., I. 1988). La curva obtenida en la representación gráfica del fenómeno penetrométrico se ajusta a una ecuación potencial:

$$y = a \cdot x^b$$

Si en las representaciones, se expresa la penetrabilidad en función del logaritmo del tiempo, la curva obtenida se transforma en una recta (Cerezo, A. et al., Ars Pharm. X, 267, 1969) que se ajusta a la ecuación logarítmica:

$$y = a + b \cdot \ln x$$

Donde:

y: penetración del cono en décimas de milímetro

a: ordenada en el origen

x: tiempo

b: pendiente de la recta

En el reograma lineal, la pendiente de la recta y su ordenada en el origen transcurridos cinco segundos de penetración, son suficientes para caracterizar un semisólido (Cerezo, A. et al., Ars Pharm. X, 183, 1969; Cerezo, A. et al., Ars Pharm. XI, 3, 1970).

6.3.2.4 Extensibilidad. Medidas extensométricas

La extensibilidad de una forma tópica es una cualidad importante ya que permite poner en íntimo contacto con la piel la sustancia medicamentosa que vehícula (Sánchez, J., et al., Il. 1989; Suñé, J.M. et al., 1967).

Suñé define el índice de extensibilidad como "el valor del área media que determina la pomada en dos ensayos paralelos con 200 gramos de peso" (Buenestado, C. et al., 1972).

El dispositivo de medida se denomina extensómetro (Figura 6) y está formado por un tornillo micrométrico, placa de metacrilato cuadrada con sistema de medida y juego de pesas de 50, 100, 200 y 300 gramos.

Técnica operatoria

- La determinación a tiempo inicial se realiza transcurridas 24 horas desde la preparación de la formulación.
- Lectura, en intervalos de un minuto, de las dimensiones alcanzadas por la pomada al extenderse por la acción de los diferentes pesos.
- Cinco determinaciones en cada formulación.
- Indicación de la temperatura de ensayo.

Expresión de resultados

La determinación de la superficie de la elipse descrita por la extensibilidad de la muestra ensayada, se realiza aplicando la siguiente fórmula:

$$S = \pi \cdot d/2 \cdot d'/2$$

Donde:

d, d': dimensiones alcanzadas por la extensión de la muestra sobre las mediatrices graduadas

La representación gráfica de la extensibilidad en función de los parámetros peso y superficie, permite realizar un estudio comparativo del fenómeno extensométrico entre las diferentes muestras ensayadas (Buenestado, C. et al., 1973; Córdoba, M., et al., l. 1988).

FIGURA 6

Extensómetro utilizado para evaluación de la extensibilidad en semisólidos



6.3.2.5 Fluidez del vehículo . Medidas deslízométricas

El estudio de la fluidez de un vehículo tópico por medidas deslízométricas (Mutimer, M.N., et al., 1956), complementa al estudio extensométrico referido en el apartado anterior, ya que ambos evalúan la capacidad de una forma tópica para poner en contacto el principio activo incorporado con la superficie cutánea (Córdoba, M. et al., 1990). La importancia del estudio extensométrico de una forma tópica, se debe a que una formulación semisólida con buena extensibilidad facilita su aceptación por parte del paciente.

El concepto de "factor de deslizamiento" se establece por el tiempo empleado en recorrer una distancia determinada, un cuerpo que desliza sobre otro y entre los cuales se ha depositado una fina capa de la forma tópica a ensayar.

El dispositivo utilizado (Mutimer, M. et al., y Havemeyer, R., 1956) se muestra en la figura 7 y consta de dos cuerpos de metacrilato, uno de los cuales está graduado en el borde superior y permite la introducción del otro cuerpo que posee una guía para sobrecarga adicional. La muestra del vehículo dermatológico a ensayar se deposita uniformemente en una capa de 1 mm de espesor.

El ensayo deslízométrico se realiza a tiempo inicial transcurridas 24 horas desde la preparación del vehículo de la formulación, y después de un mes de almacenamiento a temperaturas de 35° C y 45° C.

Técnica operatoria

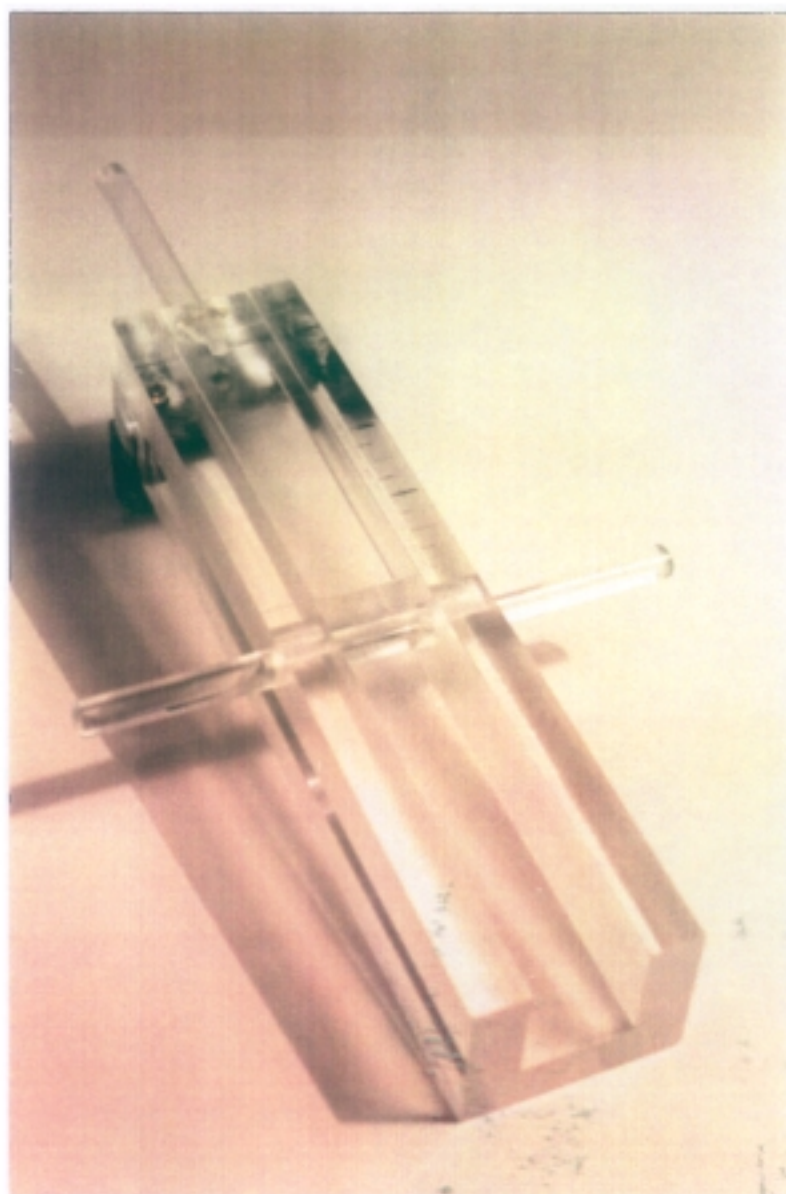
- Tiempo empleado en recorrer una distancia de 1 a 9 centímetros, con o sin sobrecarga adicional y ángulos de inclinación de 20°, 30° y 40°.
- Cinco determinaciones en cada formulación.
- Indicación de la temperatura de ensayo.

Expresión de resultados

Los reogramas de deslizamiento, que representan la distancia recorrida en función del tiempo para diferentes ángulos de inclinación y sobrecarga adicional, se utilizan para el estudio comparativo de una muestra sometida a diferentes condiciones de almacenamiento, o entre diversas formulaciones.

FIGURA 7

Deslizómetro utilizado en la evaluación de la fluidez del vehículo de las formulaciones.



6.3.2.6 Viscosidad. Medidas viscosimétricas

El examen reológico de los sistemas dispersos o evaluación de sus características de flujo, se incluye en el protocolo del estudio de estabilidad ya que es una de las características más importantes que identifica al producto frente al consumidor (Lieberman, H.A., et al., cáp. 1, 1988; Sánchez, J., et al., II. 1989).

Por otra parte, la viscosidad se encuentra estrechamente relacionada con la absorción percutánea, ya que el coeficiente de difusión del principio activo incorporado en una forma tópica es inversamente proporcional a la viscosidad del vehículo, según la ecuación de Stokes-Einstein (Bregni, C., 1987; Helman, cáp.69, 1982):

$$D = \frac{R T}{6 \pi r \eta N}$$

Donde,

r : radio de la partícula esférica que difunde

R : constante de los gases

T : temperatura absoluta

N : número de Avogadro

η : viscosidad del medio

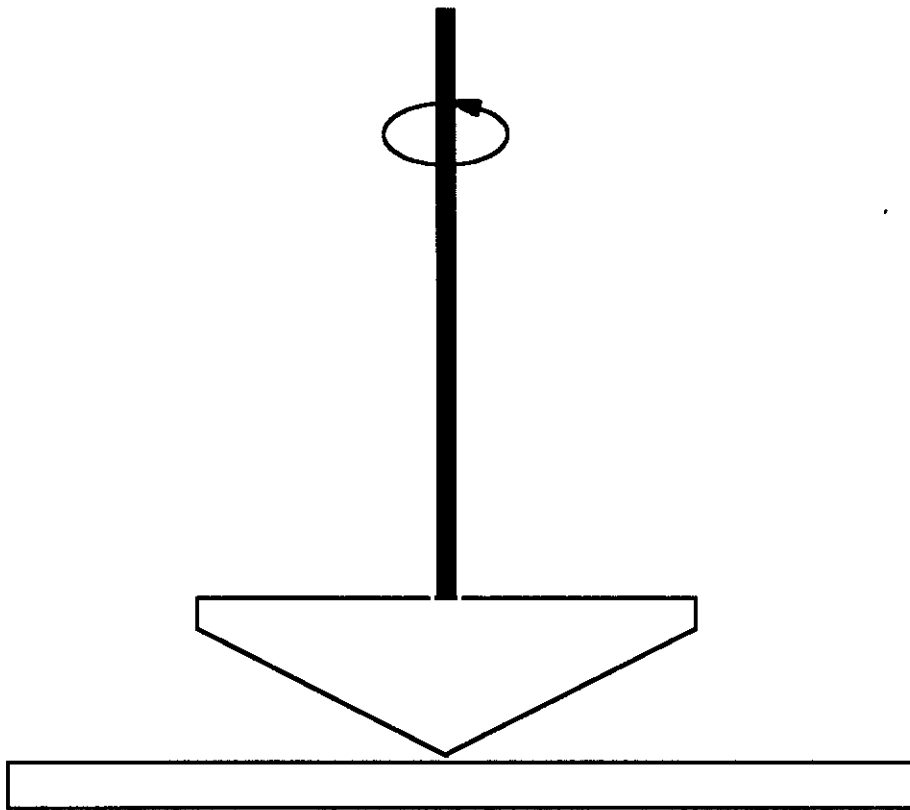
La viscosimetria constituye un parámetro fundamental en la evaluación reológica de un semisólido, su determinación está debidamente justificada durante la investigación y desarrollo de una formulación galénica (Lieberman, H.A., et al., cáp. 9,1988).

El viscosímetro de cono y placa Wells-Brookfield, consiste en un preciso dinamómetro o indicador de torsión que es conducido a velocidades rotacionales discretas. La presencia de la muestra fluida entre el cono y la placa estacionaria provoca la resistencia a la rotación del cono (Figura 8), la cual produce una fuerza de torsión proporcional a la intensidad de deformación en el fluido (Remington, cáp. 22, 1987).

La placa estacionaria se sitúa en el fondo de una cápsula donde se deposita la muestra y está conectada a un baño termostatzado, que proporciona un control exacto de la temperatura de la muestra (Ruiz, M.A., et al., 1987).

FIGURA 8

Esquema de un viscosímetro de cono y placa.



Este instrumento necesita volúmenes de muestra pequeños (Brookfield), de 0,2 ml a 2,0 ml, lo cual depende del cono que se utilice para realizar las medidas viscosimétricas, asimismo puede medir viscosidades desde 0,5 cps a 1.572.860 cps, en función del modelo de viscosímetro y cono rotativo utilizados.

Para realizar las medidas viscosimétricas se utilizaron dos tipos de cono rotativo cuyas especificaciones son las siguientes (Brookfield):

CONO	ÁNGULO (grados)	RADIO (cm)	TAMAÑO DE MUESTRA (ml)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
CP-41	3,0	2,4	2,0	(2,0)RPM
CP-52	3,0	1,2	0,5	(2,0)RPM

Condiciones experimentales

- La temperatura seleccionada fue de 25° C (Dolz, M., et al., 1988).
- Para cada formulación sometida a una temperatura de estudio de 21° C - 25° C, 35° C y 45° C, se realizaron tres ensayos de viscosidad.

Técnica operatoria

El método de trabajo consistió en depositar cada muestra en la cápsula termostática del viscosímetro previamente calibrado, posicionar la cápsula en contacto con el cono (Boylan, J.C., 1966) y seleccionar el programa de velocidades de rotación que mantiene el sistema bajo agitación constante durante dos minutos para cada velocidad angular y permite finalmente el desarrollo del programa viscosimétrico.

El objetivo fue realizar en cada formulación semisólida medidas de fuerza y velocidades de deformación, viscosidad, tixotropía y reodestrucción. Para

ello, las muestras se sometieron a velocidades de rotación consecutivas y crecientes obteniéndose así la curva reológica ascendente. Al alcanzar la velocidad angular máxima, se repitió el procedimiento disminuyendo progresivamente las velocidades angulares para obtener la curva descendente que delimita el área tixotrópica (Rius, F., et al., 1989).

Con los resultados finales que corresponden a los valores medios de viscosidad, se construyen reogramas que son la expresión gráfica del comportamiento característico de cada fluido en estudio.

Las medidas viscosimétricas se realizan en cada formulación después de un período de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, para evaluar posibles cambios en el comportamiento viscosimétrico después del envejecimiento acelerado de las muestras. Las medidas en las muestras sometidas a temperaturas elevadas se realizaron para comparar la estabilidad, desde el punto de vista farmacotécnico, en función del tiempo y la temperatura de almacenamiento. En las determinaciones realizadas en las muestras a temperatura ambiente, también se realizó la viscosimetría del placebo sin ketoprofeno, para análisis comparativo del efecto de la incorporación del ingrediente activo al vehículo de la forma farmacéutica.

Expresión de resultados

- **Datos Experimentales**

Los datos de fuerzas de desplazamiento, velocidades de deformación y viscosidades (Becher, P., 1972), se ordenan en tablas que anteceden a la representación en reogramas.

- Construcción de reogramas que caracterizan el comportamiento del fluido (Wood, J.H., et al., 1964; Block, L.H., et al., 1970).
- Ajuste a modelos matemáticos: ecuaciones de Bingham, Casson y Power Law (Lieberman, H.A., et al., cáp. 9, 1988).

6.3.2.7 Granulometría. Tamaño de partícula

La estabilidad de los sistemas dispersos depende del tamaño que presente el material en dispersión. Las fuerzas entre partículas coloidales están relacionadas con sus dimensiones, y la velocidad de floculación de partículas grandes depende de su tamaño y densidad (Washington, C., 1992).

El análisis granulométrico se realizó para evaluar la influencia de la temperatura y del periodo de almacenamiento sobre el tamaño de partícula de las muestras semiconsistentes. El ensayo se realizó en las muestras sometidas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, al finalizar el periodo de almacenamiento .

Se ha utilizado la técnica de difracción láser (Kawashima, Y., et al., 1991) y el equipo consistió en un analizador de partículas GALAI CIS-1, con un intervalo de medida de 0,5 μm a 600 μm de tamaño de partícula y que combina las técnicas de análisis de tamaño y de forma (Confalonieri, C., et al., 1991).

Técnica operatoria

Dispersión suave de una pequeña cantidad de muestra en agua destilada para análisis o en vaselina líquida, en función de la composición de la formulación. A continuación, se introduce la dispersión así obtenida en una cubeta de 5 ml de capacidad con agitador magnético, para asegurar una lectura representativa en todo el volumen de medida.

Expresión de resultados

- Datos Experimentales

Los datos de distribución del tamaño de partícula en número y en área se agrupan en tablas, donde también se incluyen los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y de

área, este último corresponde al diámetro de la esfera de igual superficie que la partícula (Bueno de las Heras, J.L., et al., 1990 y 1991).

- Histograma de frecuencias

Representación gráfica de los datos de tamaño de partícula correspondientes a su diámetro y a su área (Allen, T., 1981; CIS Newsletter, 1990):

- Número de partículas encontradas para un diámetro determinado.
- Área de las partículas, se asume que son esféricas, encontradas para un diámetro determinado.

6.3.2.8 Cesión *in vitro* del principio activo

Las autoridades sanitarias de Estados Unidos, The Food and Drug Administration, han declarado que los estudios de bioequivalencia de formas tópicas *in vitro* (Aiache, J.M., et al., 1990; Chien, Y.W., 1987; Scrip, 1990) son preferibles a los ensayos clínicos (Aoyama, H., et al., 1984; Johnson, R., et al., 1983).

Los métodos de estudio de la cesión del principio activo *in vitro* son muy variados (Busse, M.J., et al., 1969; Hanson, W.A., 1991; Kubota, K., et al., 1991), diferenciándose principalmente en el dispositivo de ensayo (Hawkins, G.S. et al., 1986; Idson, B., 1975; Mura, P., et al., 1990; Stark, J.F., et al 1958) y en el tipo de membrana utilizada (Aungst, B.J., et al., 1990; Bronaugh, R.L. et al., 1986; Coldman, M.F., et al., 1969; Diez, I., et al., 1991; Illel, B., et al., 1991; Itho, T., et al., 1990; Komata, Y., et al., 1992; Kubota, K., et al., 1990; Loftsson, T., et al., 1981; Ogiso, T., et al., 1990 y 1992; Poulsen, B.J., 1970; Reifenrath, W.G., et al., 1991; Rodríguez, A.M., et al., 1989; Williams, P.L., et al., 1990).

En la presente memoria se ha realizado un estudio *in vitro* de la cesión del principio activo por el vehículo tópico, utilizando los siguientes métodos:

Cesión libre (Chi, S.-C., et al., 1989):

- Aparato N° 5, Paleta sobre disco USP 23 (pág. 1797) modificado (Figura 9)
- Formulaciones ensayadas: lipófilas y de fase externa oleosa
- Ensayos realizados durante los seis meses de almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente, 35° C y 45° C
- Duración de los ensayos: dos horas
- Intervalos de toma de muestra: quince minutos

Cesión a través de membrana:

- Dispositivo (Hanson, W.A., 1992): célula de difusión de Franz modificada (Figura 10)
- Tipo de membrana (Wu, S.T., et al., 1992): sintética, lipídica y no porosa (Orienti, I., et al., 1989 y 1991).
- Formulaciones ensayadas: hidrófilas con fase externa acuosa, geles y pomadas gel
- Ensayos realizados después de seis meses de almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Duración de los ensayos: tres horas
- Intervalos de toma de muestra: treinta minutos

El medio receptor utilizado fue tampón fosfato, pH 7,4 en los dos procedimientos y el ketoprofeno liberado o difundido al medio se cuantificó directamente por espectrofotometría ultravioleta a 260 nm (Abdallah, O.Y., et al., 1991), según la técnica analítica validada y descrita en el capítulo 4 de esta memoria.

Técnica operatoria

Una cantidad exactamente pesada de la muestra a ensayar se deposita en el receptáculo de acero inoxidable de 40 mm de diámetro y 2 mm de altura utilizado en cesión libre o sobre la membrana sintética, en función de la formulación a ensayar y del procedimiento utilizado.

El volumen del medio receptor es de 500 ml para la cesión libre y de 100 ml para la cesión a través de membrana, se mantiene a una temperatura constante de 37° C por baño termostatzado durante todo el ensayo y su velocidad de agitación es de 100 r.p.m. en el procedimiento de cesión libre.

La toma de muestra consistió en 5 ml del medio de disolución, con reposición de un volumen equivalente de solución tampón (Kawata, M., et al, 1991).

Cada ensayo de cesión se realiza por triplicado (Sasaki, H., et al., 1991).

Expresión de resultados

Los datos obtenidos en los diferentes ensayos de cesión de cada formulación, se ajustan a diferentes modelos cinéticos (Peppas, N.A., 1985): orden cero (Miyazaki, S., et al., 1986; Mura, P., et al., 1990), orden uno y relación lineal de Higuchi (Higuchi, W.I., 1962; Chi, S.C., et al, 1991; Shah, V.P., et al., 1992).

La representación gráfica para facilitar el estudio comparativo (Córdoba, M., et al., II. 1988; Gloor, M., et al., 1983; Sugibayashi, K., et al., 1992), se realizó en función del mejor ajuste cinético.

FIGURA 9

Esquema del aparato n°. 5 (USP 23) paleta sobre disco, utilizado en los ensayos *in vitro* de cesión libre.

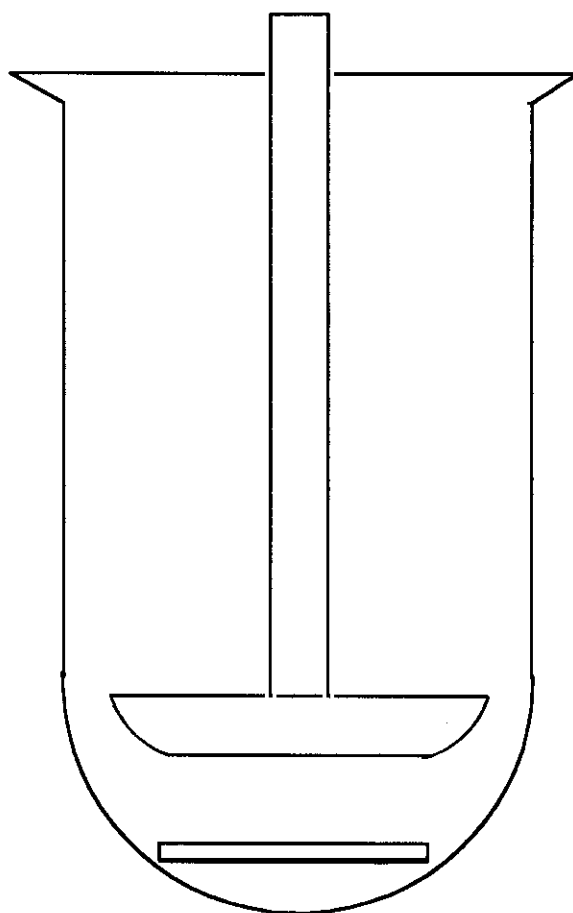


FIGURA 10

Célula de difusión utilizada en los ensayos de cesión *in vitro* a través de membrana.



6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La evaluación estadística de los datos obtenidos en los diferentes estudios (Armstrong, N.A., et al., 1990; Remington, cáp. 10, 1987), se ha efectuado mediante un paquete de programas estadísticos de ordenador (Carrasco, J.L., 1986) denominado SIGMA y RSIGMA.

7.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Formulación I

7.1.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACION CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

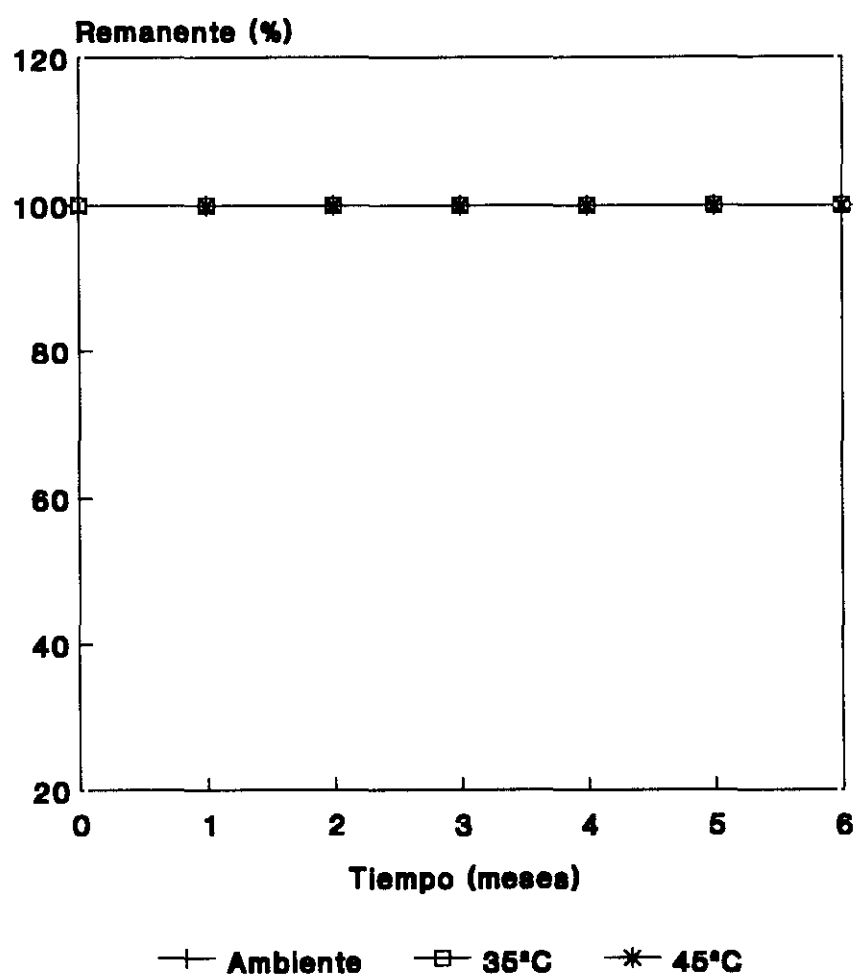
TABLA XV

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
<i>Inicio del estudio</i>		0,683	0,686	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,691	0,689	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,682	0,686	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,683	0,685	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
2	21 - 25	0,692	0,690	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,691	0,689	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,681	0,685	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
3	21 - 25	0,688	0,684	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,687	0,685	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,682	0,684	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
4	21 - 25	0,686	0,685	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,667	0,686	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,678	0,680	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
5	21 - 25	0,700	0,689	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,1
	35	0,686	0,687	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,702	0,688	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,1
6	21 - 25	0,699	0,688	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,697	0,687	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,685	0,681	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0

FIGURA 11

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla XV se exponen los datos obtenidos en la determinación cuantitativa de ketoprofeno en las muestras conservadas a diferentes temperaturas durante seis meses y en la figura 11 se representa gráficamente el ketoprofeno remanente en función del tiempo. De la observación de los datos se deduce que no existe degradación química del principio activo durante el periodo de almacenamiento a las temperaturas de ensayo y la representación gráfica corresponde a una recta horizontal.

7.1.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.1.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA XVI

Evolución de los caracteres organolépticos durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	
Inicio del estudio		Incolora, brillante, homogénea. Blanda, extensible. Residuo oleoso lavable. Evanescente. Olor característico.
1	21 - 25	Sin cambios
	35	Color pardo. Un poco de exudación
	45	Fusión y recuperación
2	21 - 25	Sin cambios
	35	Color pardo. Un poco de exudación
	45	Fusión y recuperación
3	21 - 25	Sin cambios
	35	Color pardo. Un poco de exudación
	45	Fusión y recuperación
4	21 - 25	Sin cambios
	35	Color pardo. Un poco de exudación
	45	Fusión y recuperación
5	21 - 25	Sin cambios
	35	Color pardo. Un poco de exudación
	45	Fusión y recuperación
6	21 - 25	Sin cambios
	35	Menor consistencia
	45	No homogénea

Conclusión parcial

En la tabla XVI se expone la variación de los caracteres organolépticos de la formulación en función del tiempo y la temperatura de almacenamiento. Los caracteres organolépticos iniciales del productos son aceptables, durante el almacenamiento a temperatura ambiente estos caracteres se mantienen, pero en las muestras sometidas a temperaturas de almacenamiento elevadas se observan cambios en el color, consistencia y al finalizar el estudio en las muestras sometidas a 45° C se observó falta de homogeneidad.

7.1.2.2 Penetrometría

TABLA XVII

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (16° C)	ALMACENADO A 35° C (17° C)	ALMACENADO A 45° C (19° C)
5	198 ± 2,3	201 ± 2,7	202 ± 1,9
7	200 ± 1,8	203 ± 2,8	204 ± 1,6
10	201 ± 1,6	204 ± 2,8	206 ± 1,6
15	203 ± 1,6	205 ± 2,3	208 ± 1,8
30	206 ± 1,6	207 ± 2,3	211 ± 1,3
60	208 ± 1,3	209 ± 2,2	213 ± 1,8
120	211 ± 1,6	210 ± 2,2	216 ± 1,1

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	192,29	197,49	196,16
b	0,02	0,01	0,02
r	0,997	0,989	0,994
LOGARÍTMICO			
a	191,96	197,34	195,80
b	3,99	2,76	4,29
r	0,998	0,989	0,995

FIGURA 12

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

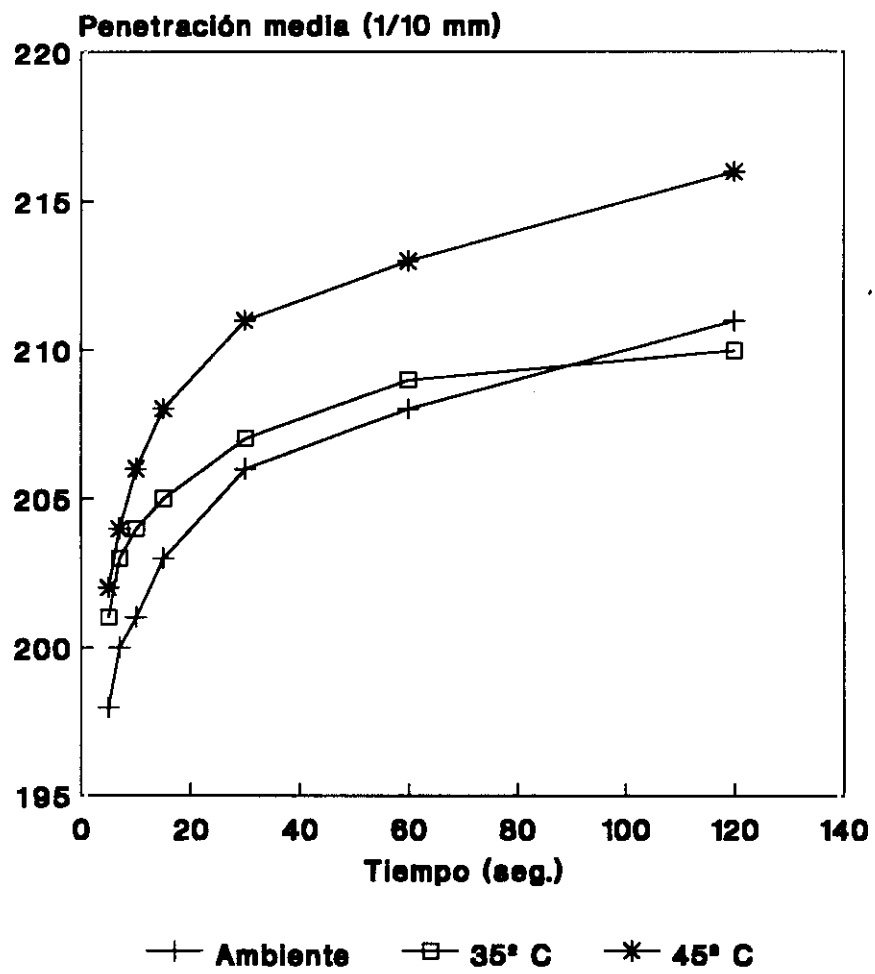


FIGURA 13

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

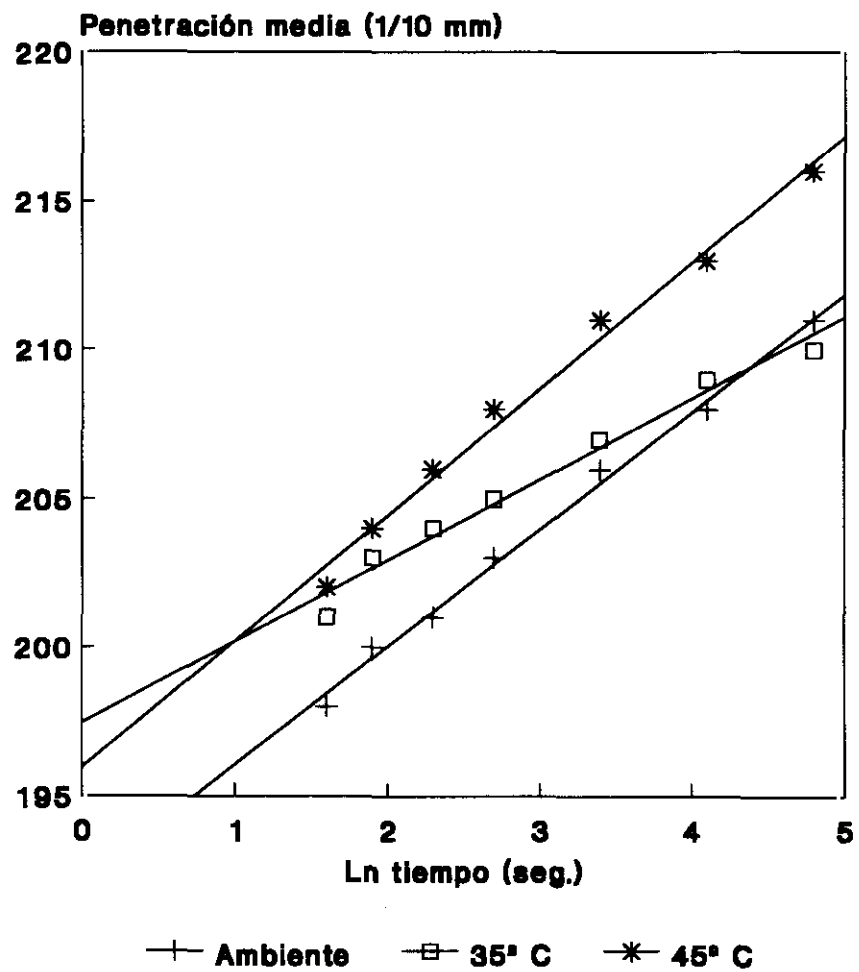


TABLA XVIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (21° C)	MES 1 (21° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (24°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (21° C)
5	236 ± 2,4	229 ± 1,3	-	248 ± 0,8	-	-	251 ± 1,9
7	239 ± 2,4	232 ± 1,4	-	250 ± 1,1	-	-	253 ± 1,5
10	241 ± 2,1	234 ± 1,1	-	252 ± 1,1	-	-	255 ± 1,3
15	243 ± 1,5	237 ± 1,7	-	255 ± 1,1	-	-	258 ± 1,1
30	247 ± 1,5	242 ± 0,8	-	259 ± 1,6	-	-	262 ± 1,5
60	250 ± 0,8	246 ± 1,1	-	262 ± 1,8	-	-	265 ± 1,3
120	252 ± 1,0	249 ± 0,7	-	265 ± 1,8	-	-	268 ± 1,6

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	229,51	220,16	-	240,15	-	-	243,15
b	0,02	0,03	-	0,02	-	-	0,02
r	0,990	0,995	-	0,995	-	-	0,995
LOGARÍTMICO							
a	229,10	219,46	-	239,68	-	-	242,68
b	5,00	6,37	-	5,43	-	-	5,43
r	0,991	0,996	-	0,996	-	-	0,996

TABLA XIX

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (24°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (21° C)
5	302 ± 0,8	-	305 ± 1,8	-	-	265 ± 1,0
7	304 ± 1,6	-	307 ± 1,3	-	-	268 ± 1,5
10	306 ± 1,5	-	308 ± 0,9	-	-	270 ± 1,5
15	307 ± 1,7	-	310 ± 0,8	-	-	273 ± 1,5
30	309 ± 1,7	-	313 ± 0,5	-	-	276 ± 1,6
60	311 ± 1,9	-	314 ± 1,0	-	-	279 ± 1,1
120	312 ± 2,1	-	316 ± 1,3	-	-	280 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	298,30	-	300,41	-	-	259,18
b	0,01	-	0,01	-	-	0,02
r	0,980	-	0,986	-	-	0,978
LOGARÍTMICO						
a	298,18	-	300,26	-	-	258,86
b	3,06	-	3,41	-	-	4,75
r	0,980	-	0,987	-	-	0,979

TABLA XX

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (20° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (18° C)	MES 6 (19° C)
5	216 ± 1,3	-	264 ± 1,6	-	233 ± 1,1	196 ± 0,7
7	218 ± 1,5	-	265 ± 0,9	-	235 ± 1,5	198 ± 0,7
10	220 ± 1,6	-	267 ± 0,9	-	236 ± 1,1	200 ± 0,9
15	222 ± 2,1	-	269 ± 1,1	-	238 ± 1,1	203 ± 0,4
30	226 ± 2,1	-	272 ± 1,9	-	242 ± 0,8	206 ± 0,7
60	231 ± 1,5	-	274 ± 2,1	-	244 ± 1,3	208 ± 0,9
120	235 ± 1,5	-	276 ± 2,2	-	246 ± 1,3	210 ± 0,8

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	206,85	-	258,19	-	226,99	190,15
b	0,03	-	0,01	-	0,02	0,02
r	0,999	-	0,993	-	0,992	0,984
LOGARÍTMICO						
a	206,15	-	257,96	-	226,69	189,77
b	5,99	-	3,90	-	4,18	4,44
r	0,999	-	0,994	-	0,993	0,985

FIGURA 14

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

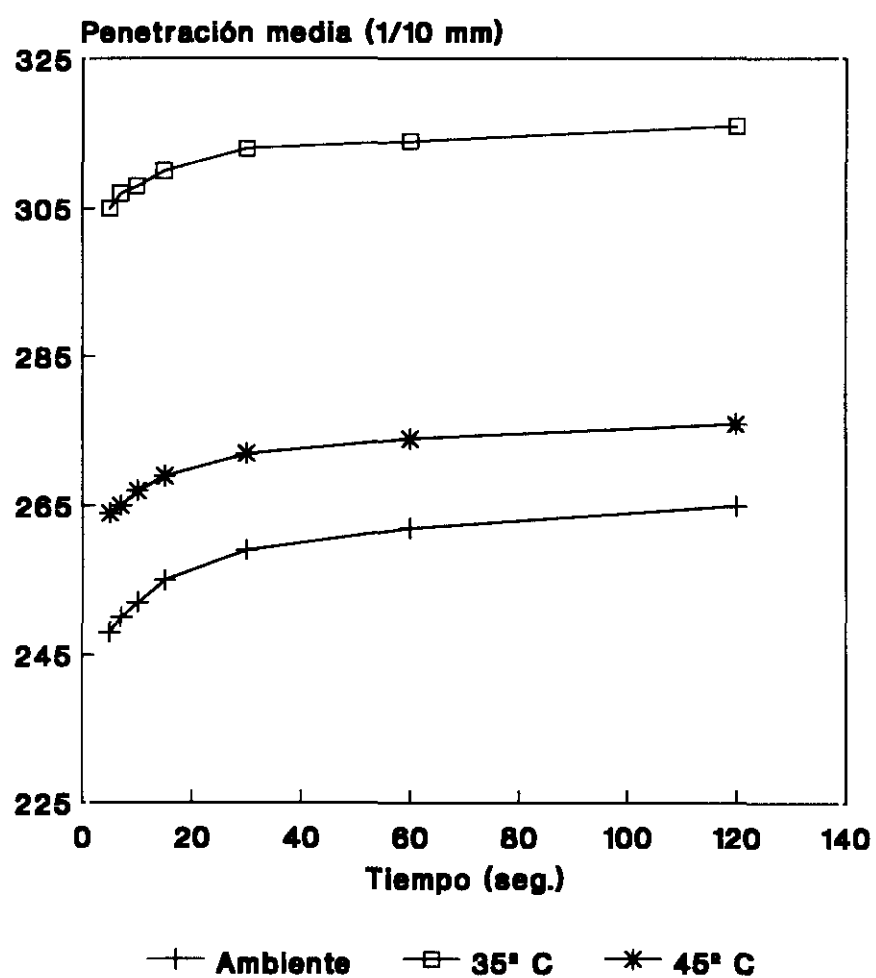


FIGURA 15

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

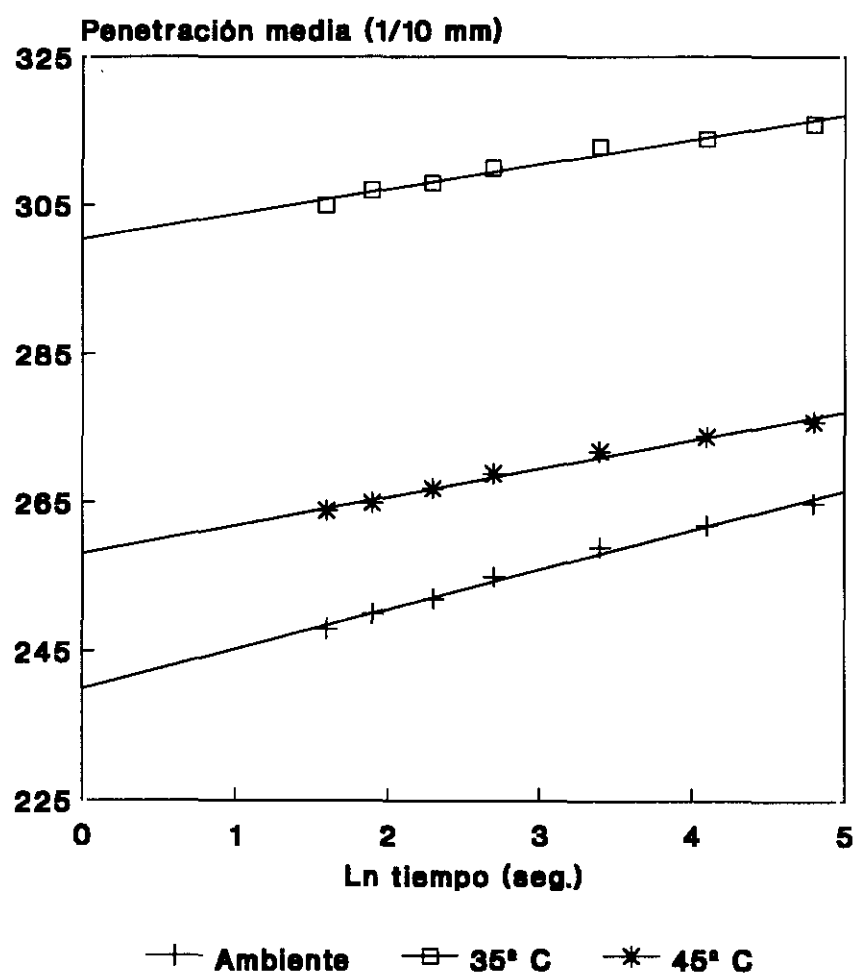


FIGURA 16

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

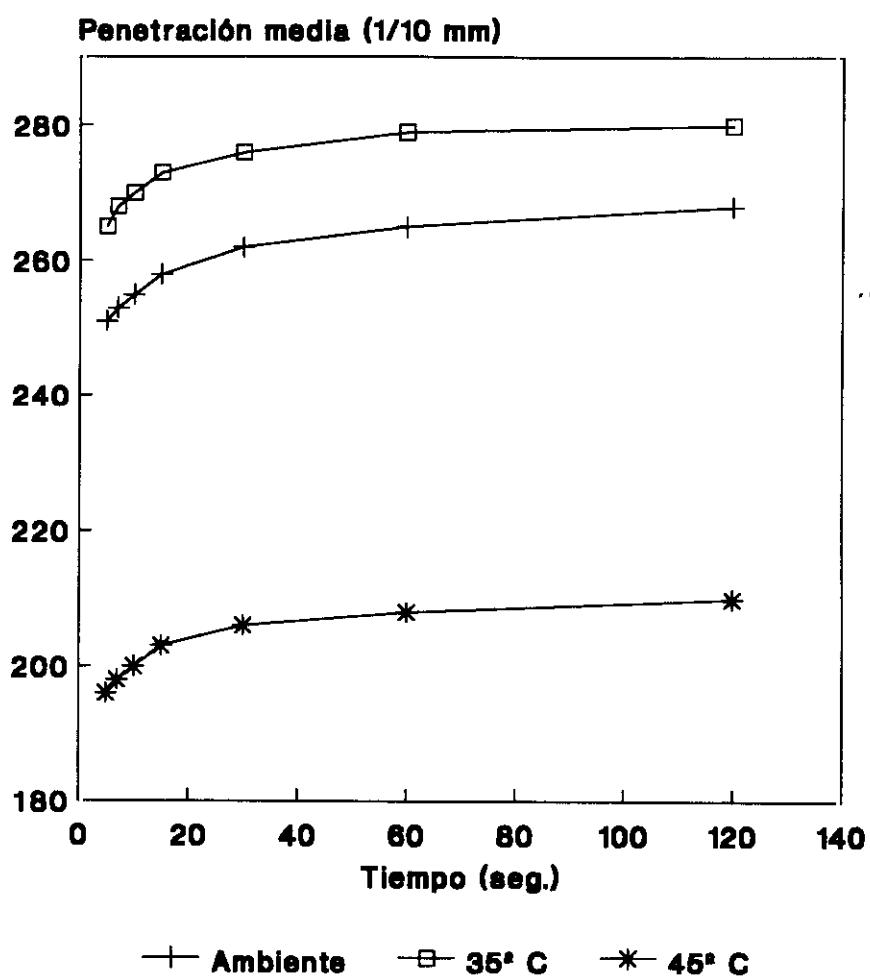
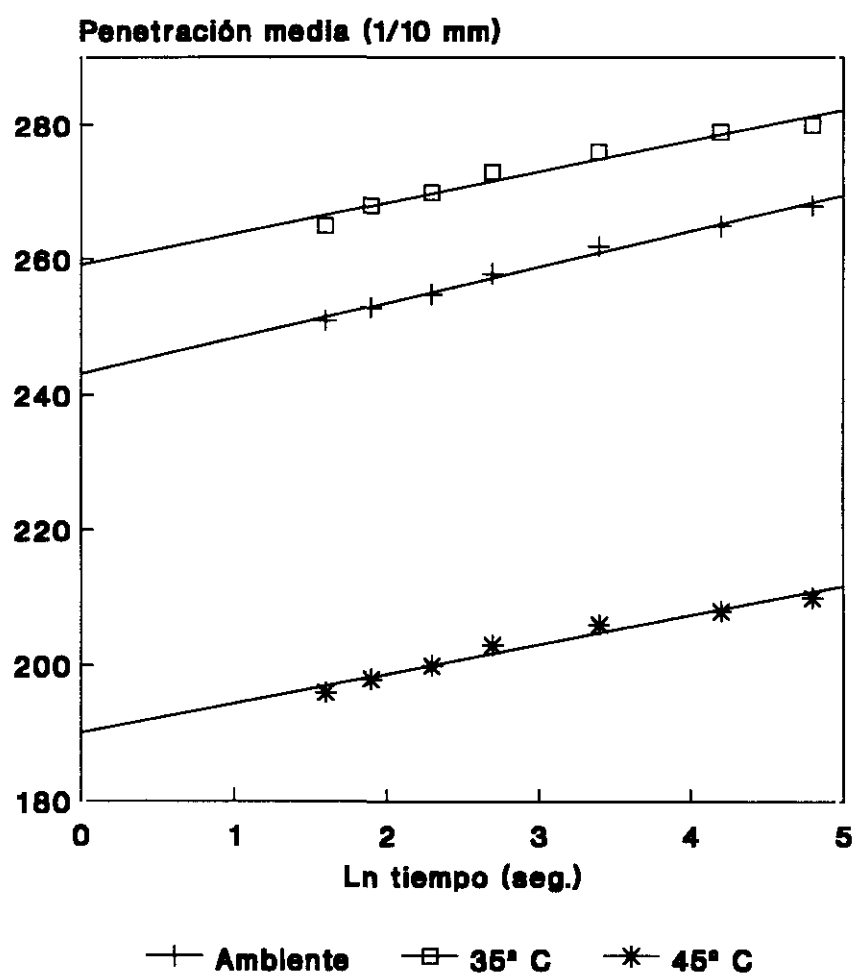


FIGURA 17

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,001$ y $p < 0,01$, indican diferencias altamente significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza la comparación de las medias obtenidas en los ensayos mediante el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

La penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, presentó diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento a diferentes temperaturas.

El valor de la pendiente del ajuste logarítmico no presentó diferencias significativas durante el almacenamiento a temperatura ambiente, no obstante a 35°C y a 45°C las diferencias resultaron significativas ($p < 0,01$).

El valor de la ordenada en el origen del ajuste logarítmico presentó diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de ensayo.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

La penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos presentó diferencias significativas, para un nivel de significación $p < 0,01$.

La pendiente del ajuste logarítmico presentó diferencias significativas a uno ($p < 0,01$), tres y seis meses ($p < 0,05$) y la ordenada en el origen también presentó diferencias significativas para un valor de significación $p < 0,01$.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas para la penetración a los cinco segundos ($p < 0,05$), uno y dos minutos ($p < 0,01$), pendiente ($p < 0,01$) y ordenada en el origen ($p < 0,05$) del ajuste logarítmico.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para los

parámetros de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, y ordenada en el origen del ajuste logarítmico.

La pendiente del ajuste logarítmico no presentó diferencias estadísticamente significativas entre las muestras de ensayo.

Conclusión parcial

Las medidas penetrométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación I, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla XVII y en la parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa una disminución en la consistencia del vehículo en función de la temperatura de almacenamiento, como se desprende de los valores penetrométricos a los cinco segundos de la experiencia.

En la figura 12 se representan los datos experimentales en función del tiempo de penetración y en la figura 13 se expone la representación logarítmica del ensayo penetrométrico. Aunque la consistencia del vehículo disminuye en función del aumento de la temperatura de almacenamiento, se observa que el comportamiento penetrométrico se mantiene constante, con la obtención de rectas paralelas a tiempo inicial y a 45° C.

En la tabla XVIII se exponen los datos penetrométricos obtenidos a tiempo inicial y durante el periodo de almacenamiento a temperatura ambiente, y en la parte inferior se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa una ligera disminución de la consistencia durante el almacenamiento de la formulación como se demuestra en la experiencia a los seis meses, con el incremento de quince décimas de milímetro en los valores penetrométricos a los cinco segundos.

En la tabla XIX se muestran los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento a 35° C y en su parte inferior los resultados del ajuste potencial

y logarítmico. Se observa un incremento de la consistencia durante el almacenamiento a esta temperatura, que se hace evidente a partir del tercer mes de almacenamiento.

En la tabla XX se exponen las medidas penetrométricas obtenidas durante el almacenamiento a 45° C y en su parte inferior el ajuste potencial y logarítmico de los datos. Se aprecia un aumento de consistencia en la formulación durante el almacenamiento a esta temperatura, al finalizar el estudio, el valor penetrométrico a los cinco segundos de la experiencia disminuyó en veinte décimas de milímetro con respecto al primer mes de almacenamiento.

La representación gráfica de los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas de ensayo, se realiza en las figuras 14 y 16 y la representación del ajuste logarítmico en las figuras 15 y 17. El comportamiento penetrométrico se mantiene a temperaturas de almacenamiento diferentes, como se demuestra por la obtención de rectas paralelas que reflejan similar velocidad de penetración del cono en las muestras. A 35° C, se observa una disminución en la consistencia de la formulación transcurridos tres y seis meses de almacenamiento. A 45° C, la consistencia disminuye a los tres meses pero después se observa un aumento a los seis meses de almacenamiento.

7.1.2.3 Extensometría

TABLA XXI

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (18° C)	ALMACENADO A 35° C (20° C)	ALMACENADO A 45° C (23° C)
28 (P)	23 ± 4	28 ± 0	34 ± 5
50 + P	78 ± 0	78 ± 9	113 ± 11
100 + P	105 ± 9	109 ± 8	186 ± 13
200 + P	158 ± 6	158 ± 6	292 ± 20
300 + P	193 ± 6	201 ± 0	359 ± 18

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	1,66	2,24	1,54
b	0,84	0,79	0,96
r	0,986	0,993	0,992
LINEAL			
a	26,44	27,98	26,96
b	0,54	0,55	1,08
r	0,980	0,986	0,987

FIGURA 18

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

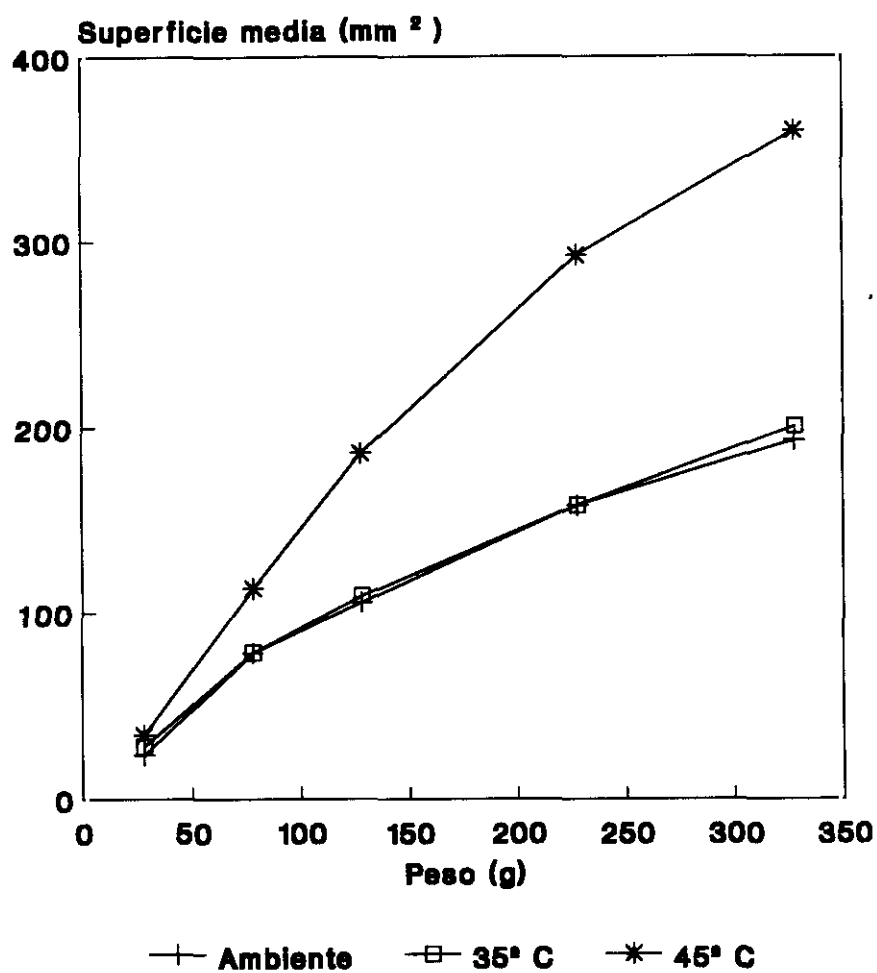


TABLA XXII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (21° C)	MES 1 (20° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (22°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (22° C)
28 (P)	78 ± 0	50 ± 0	-	54 ± 3	-	-	54 ± 3
50 + P	186 ± 13	134 ± 4	-	132 ± 0	-	-	136 ± 5
100 + P	243 ± 15	181 ± 10	-	176 ± 0	-	-	191 ± 13
200 + P	369 ± 9	265 ± 12	-	254 ± 0	-	-	271 ± 15
300 + P	475 ± 16	336 ± 9	-	333 ± 13	-	-	359 ± 14

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	7,38	4,30	-	5,10	-	-	4,61
b	0,72	0,76	-	0,72	-	-	0,76
r	0,998	0,994	-	0,996	-	-	0,996
LINEAL							
a	68,42	49,28	-	49,87	-	-	48,91
b	1,28	0,91	-	0,89	-	-	0,97
r	0,993	0,987	-	0,991	-	-	0,991

TABLA XXIII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (19° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (22°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (22° C)
28 (P)	47 ± 8	-	60 ± 3	-	-	50 ± 0
50 + P	124 ± 8	-	172 ± 6	-	-	141 ± 11
100 + P	181 ± 19	-	237 ± 15	-	-	196 ± 6
200 + P	251 ± 23	-	352 ± 9	-	-	289 ± 8
300 + P	327 ± 17	-	456 ± 24	-	-	363 ± 16

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	3,95	-	4,49	-	-	3,87
b	0,77	-	0,81	-	-	0,80
r	0,994	-	0,994	-	-	0,993
LINEAL						
a	46,22	-	55,88	-	-	49,24
b	0,89	-	1,27	-	-	1,00
r	0,987	-	0,990	-	-	0,986

TABLA XXIV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (20° C)
28 (P)	122 ± 9	-	97 ± 17	-	120 ± 10	88 ± 15
50 + P	251 ± 22	-	237 ± 15	-	257 ± 11	219 ± 24
100 + P	349 ± 18	-	320 ± 26	-	343 ± 13	305 ± 29
200 + P	486 ± 21	-	448 ± 30	-	479 ± 25	419 ± 41
300 + P	589 ± 17	-	551 ± 39	-	602 ± 12	510 ± 36

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	15,06	-	10,24	-	14,58	9,12
b	0,64	-	0,70	-	0,65	0,71
r	0,998	-	0,994	-	0,998	0,992
LINEAL						
a	121,31	-	102,79	-	117,13	96,45
b	1,51	-	1,45	-	1,54	1,34
r	0,984	-	0,981	-	0,988	0,978

FIGURA 19

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

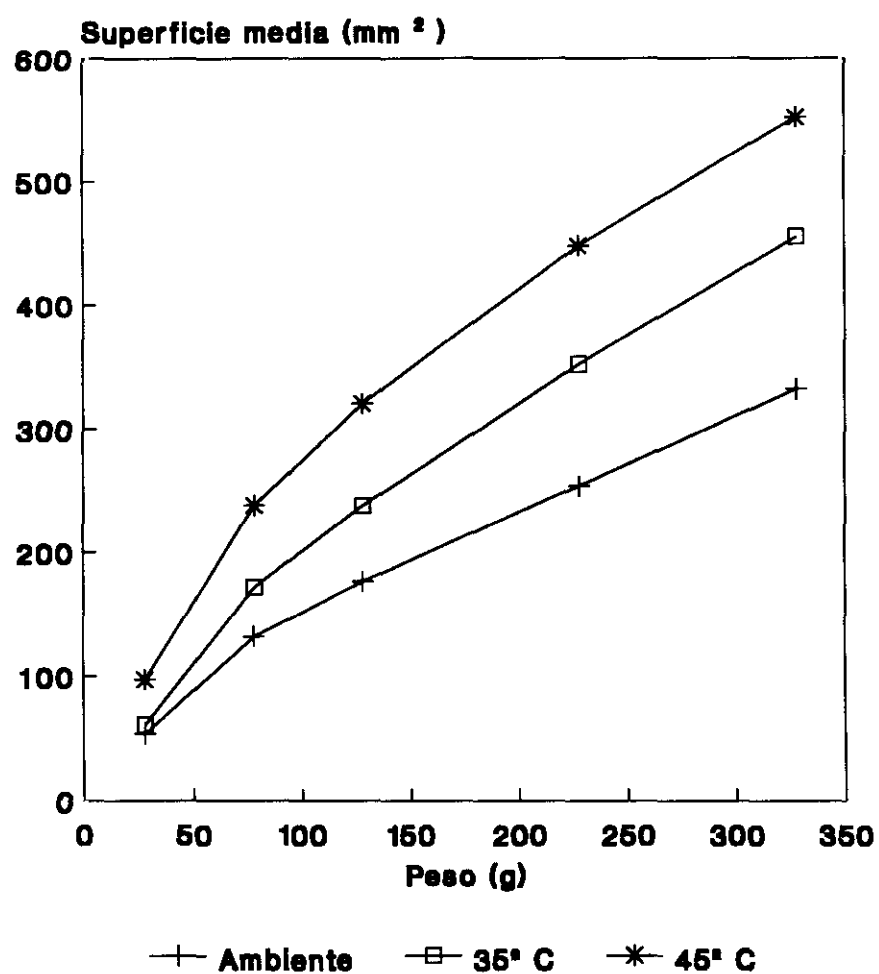
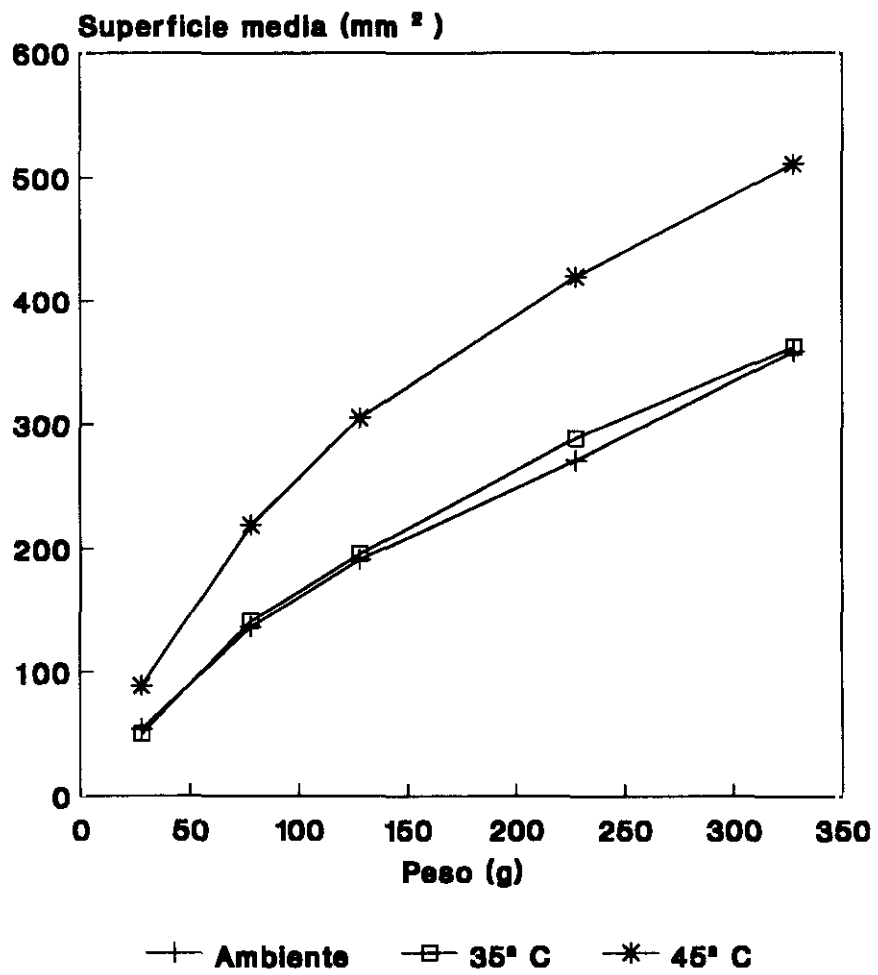


FIGURA 20

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

En el caso del índice de extensibilidad, superficie obtenida con 300 g de peso y pendiente del ajuste lineal, los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indican diferencias significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Las variables de superficie con 100 g de peso y ordenada en el origen, no se afectaron significativamente por el factor almacenamiento, mientras que el factor temperatura afectó significativamente ($p < 0,01$) y se obtuvo interacción significativa entre los dos factores de influencia.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza la comparación de las medias obtenidas en los ensayos mediante el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, todas las variables de estudio presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$) entre su valor inicial y en el primer, tercer y sexto mes de almacenamiento; el valor de la pendiente además también fue significativamente diferente ($p < 0,05$) entre el tercer y sexto mes de almacenamiento.

A 35° C, la superficie con 100 g y 300 g de peso, el índice de extensibilidad y la pendiente mostraron diferencias significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé, no se observaron diferencias significativas en la superficie obtenida con 100 g de peso entre el primer y sexto mes. El valor de la ordenada no resultó significativamente diferente.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas en el valor de la pendiente ($p < 0,01$), superficie con 100 g ($p < 0,05$) y 300 g ($p < 0,01$), índice de extensibilidad ($p < 0,05$) y pendiente ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g no presentó diferencias significativas entre los meses de almacenamiento; el índice de extensibilidad presentó diferencias significativas ($p < 0,05$) solamente entre el primer y sexto mes de almacenamiento; la superficie con 300 g y el valor de la pendiente, presentaron diferencias significativas entre el primer y sexto mes, y entre el quinto y sexto mes. El valor de la ordenada no fue significativamente diferente.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el primer mes de almacenamiento, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, no se encontraron diferencias significativas entre el valor de las variables a temperatura ambiente y a 35° C.

En el tercer mes de almacenamiento, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas. Aplicada la prueba de Scheffé, el valor de la ordenada no presentó diferencias significativas entre la temperatura ambiental y 35° C.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias también fueron significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se observaron diferencias significativas entre sus valores a temperatura ambiente y a 35° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas para la superficie obtenida con 100g ($p < 0,01$) y 300 g de peso ($p < 0,01$), índice de extensibilidad ($p < 0,01$) y pendiente ($p < 0,01$). La ordenada en el origen no presentó diferencias significativas.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio.

Conclusión parcial

Las medidas extensométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación I, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C se exponen en la tabla XXI, y en la parte inferior se indican los resultados del ajuste

potencial y lineal. El índice de extensibilidad se mantiene con el mismo valor a 35° C y sufre un incremento a 45° C. Se observa un aumento de la extensibilidad en función de la temperatura de almacenamiento.

En la figura 18 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de ensayo. El comportamiento extensométrico se mantiene a 35° C, pero a 45° C se observa un incremento importante de la extensibilidad.

En la tabla XXII se exponen las medidas extensométricas obtenidas a temperatura ambiente, en la tabla XXIII se presentan los datos obtenidos a 35° C y en la tabla XXIV se agrupan los datos extensométricos obtenidos a 45° C. En la parte inferior de estas tablas, se muestran los resultados correspondientes al ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad osciló aproximadamente entre 200 mm² y 400 mm².

En las figuras 19 y 20 se representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas. Se observa que en el almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C la extensibilidad de la formulación se mantiene similar y a 45° C ésta sufre un incremento.

7.1.2.4 Deslizometría

TABLA XXV

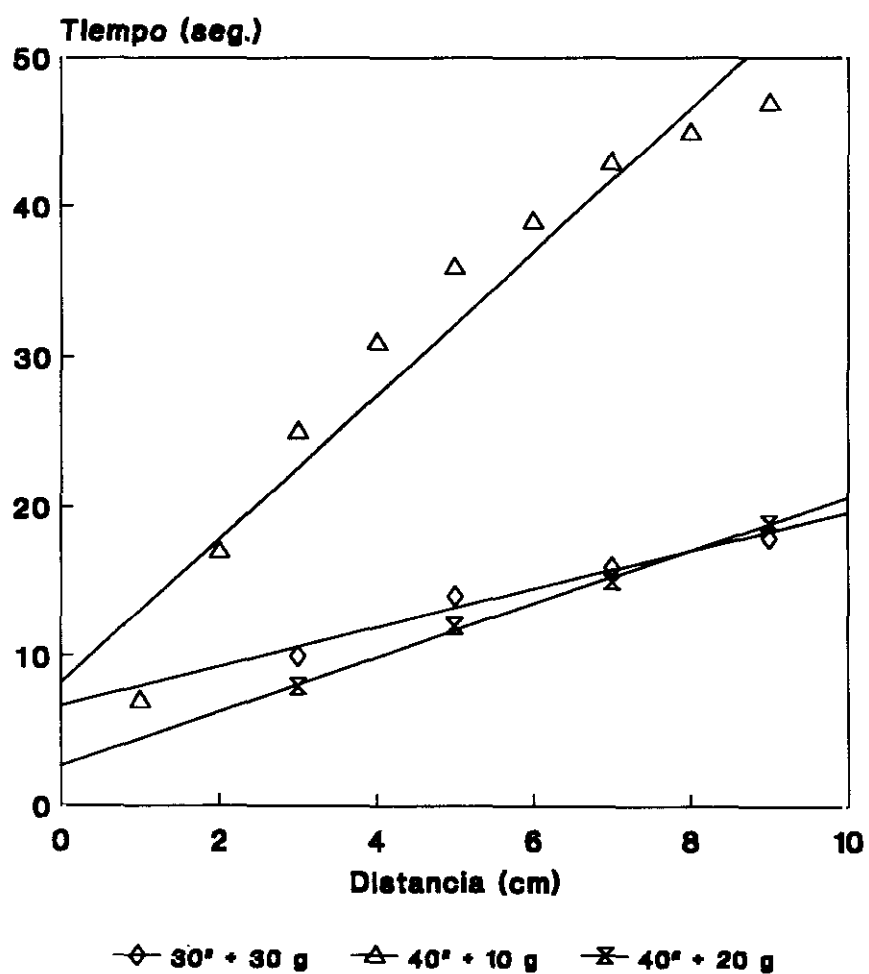
Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (20° C)				Ángulo 30° (20° C)				Ángulo 40° (22° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 ± 1	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17 ± 2	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	10 ± 1	-	25 ± 1	8 ± 2	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31 ± 2	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	14 ± 2	-	36 ± 2	12 ± 1	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39 ± 1	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	16 ± 2	-	43 ± 2	15 ± 0	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45 ± 1	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	18 ± 2	-	47 ± 1	19 ± 2	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20° (20° C)				Ángulo 30° (20° C)				Ángulo 40° (20° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-	-	-	-	-	6,70	-	8,22	2,7	-
b	-	-	-	-	-	-	-	1,30	-	4,80	1,80	-
r	-	-	-	-	-	-	-	0,983	-	0,967	0,998	-

FIGURA 21

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

En el vehículo de la formulación después de 24 horas desde su preparación y transcurrido un mes a 35° C, no se observa deslizamiento con ángulos de 20°, 30° y 40°, ni con sobrecargas de 10 g, 20 g y 30 g.

Después de un mes a 45° C, con un ángulo de inclinación de 20° y peso adicional de 10 g, 20 g y 30 g, no se observó deslizamiento a la temperatura de ensayo de 23° C.

Cuando el ángulo de inclinación fue 30°, tampoco se observó un fenómeno deslizométrico con sobrecargas adicionales de 10 g y 20 g. Con una sobrecarga de 30 g, se obtuvo un deslizamiento muy rápido como se muestra en la tabla XXV que incluye los resultados del ajuste lineal.

Con un ángulo de 40° no se observó deslizamiento, pero con sobrecargas de 10 g y 20 g pudieron realizarse medidas deslizométricas que se exponen también en la tabla XXV.

Se observa un aumento de la fluidez del vehículo almacenado a 45° C, el deslizamiento se inició con una inclinación de 30° y sobrecarga adicional de 30 g.

En la figura 21 se representan gráficamente los datos experimentales obtenidos en las muestras almacenadas a 45° C.

7.1.2.5 Viscosimetría

TABLA XXVI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	14,0 ± 1,9	109415 ± 14991	2188 ± 299,6	2
1,5	17,6 ± 2,7	92186 ± 14198	2766 ± 426,1	3
2,5	21,6 ± 3,2	67941 ± 10113	3397 ± 505,5	5
5,0	36,7 ± 5,3	57723 ± 8317	5772 ± 832,0	10
5,5	41,3 ± 6,1	58822 ± 8874	6471 ± 976,3	11
6,0	43,2 ± 0,5	56710 ± 659,1	6805 ± 79,0	12
5,5	36,1 ± 7,8	51547 ± 11215	5670 ± 1233	11
5,0	23,3 ± 13,3	36207 ± 21223	3621 ± 2122	10
2,5	20,6 ± 7,7	63708 ± 25212	3185 ± 1261	5
1,5	19,2 ± 3,0	100842 ± 15340	3025 ± 462,0	3
1,0	18,9 ± 1,9	148367 ± 15337	2967 ± 307,1	2

FIGURA 22

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

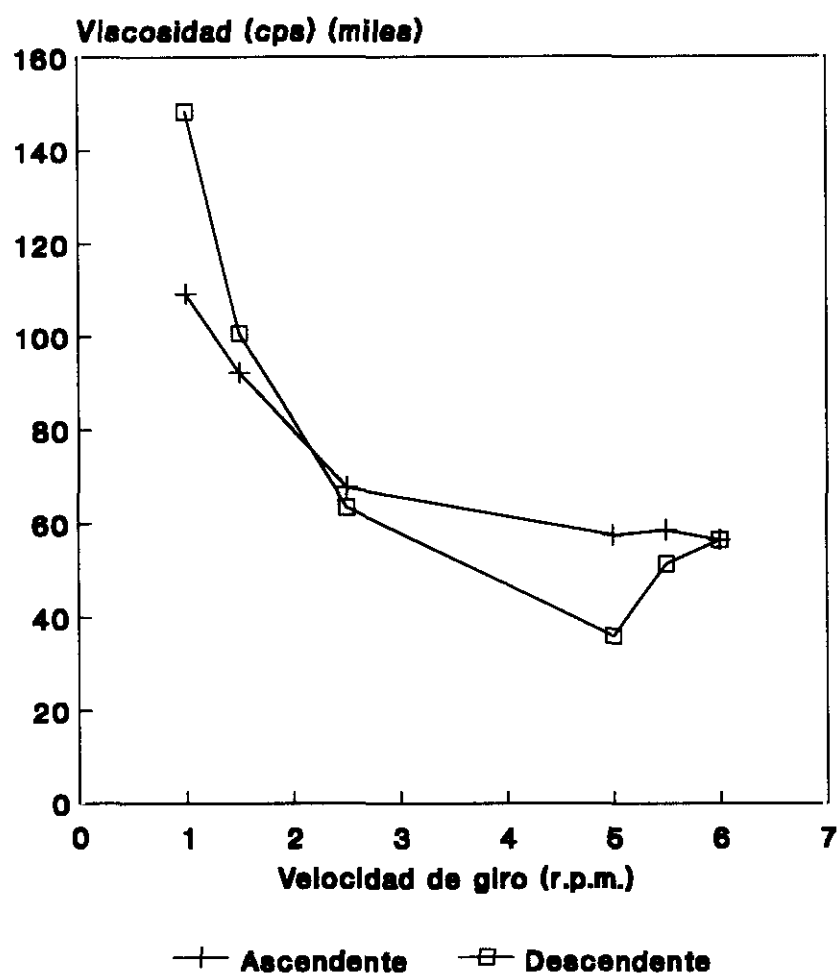


TABLA XXVII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	12,4 ± 0,1	97642 ± 817,5	1953 ± 16,1	2
1,5	16,2 ± 0,5	84607 ± 2569	2538 ± 77,3	3
2,5	24,1 ± 1,5	75435 ± 4960	3772 ± 248,2	5
5,0	41,4 ± 1,2	64985 ± 2023	6499 ± 202,4	10
5,5	36,1 ± 0,6	51636 ± 855,7	5680 ± 94,2	11
6,0	25,1 ± 2,8	32850 ± 3701	3942 ± 444,2	12
5,5	12,6 ± 1,3	18038 ± 1880	1984 ± 206,7	11
5,0	8,5 ± 2,8	13540 ± 4249	1354 ± 424,7	10
2,5	18,1 ± 2,1	57350 ± 6249	2867 ± 312,4	5
1,5	16,6 ± 3,5	87550 ± 18231	2627 ± 547,0	3
1,0	14,4 ± 2,7	113098 ± 21259	2262 ± 425,1	2

TABLA XXVIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	10,2 ± 1,1	80553 ± 8724	1611 ± 174,8	2
1,5	12,9 ± 0,6	68222 ± 2903	2047 ± 87,1	3
2,5	19,3 ± 0,1	60437 ± 71,6	3022 ± 3,5	5
5,0	34,5 ± 1,0	54451 ± 1432	5445 ± 143,1	10
5,5	34,9 ± 1,2	49749 ± 1762	5473 ± 194,0	11
6,0	27,9 ± 6,3	36611 ± 8258	4394 ± 990,9	12
5,5	16,4 ± 9,5	25385 ± 12341	2792 ± 1358	11
5,0	13,8 ± 1,6	21668 ± 2519	2167 ± 252,0	10
2,5	14,3 ± 2,2	45486 ± 6732	2274 ± 336,5	5
1,5	12,0 ± 1,7	63783 ± 9235	1913 ± 276,8	3
1,0	12,0 ± 0,9	93841 ± 7639	1877 ± 152,9	2

TABLA XXIX

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
3,0	16,2 ± 2,6	42553 ± 6817	2553 ± 409,1	6
5,0	33,5 ± 5,2	52741 ± 8224	5274 ± 822,2	10
6,0	46,4 ± 4,8	60815 ± 6362	7298 ± 763,6	12
7,0	28,6 ± 0,9	32130 ± 1011	4498 ± 141,5	14
8,0	9,0 ± 9,3	8880 ± 9165	1421 ± 1466	16
10,0	2,0 ± 1,1	1599 ± 840,9	319,8 ± 168,2	20
8,0	0,2 ± 0,0	229,4 ± 56,7	36,7 ± 9,1	16
7,0	0,1 ± 0,0	149,8 ± 64,9	21,0 ± 9,1	14
6,0	0,1 ± 0,0	131,1 ± 0,0	15,7 ± 0,0	12
5,0	0,1 ± 0,0	209,7 ± 90,8	21,0 ± 9,1	10
3,0	1,8 ± 2,9	4631 ± 7567	277,8 ± 454,0	6

FIGURA 23

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

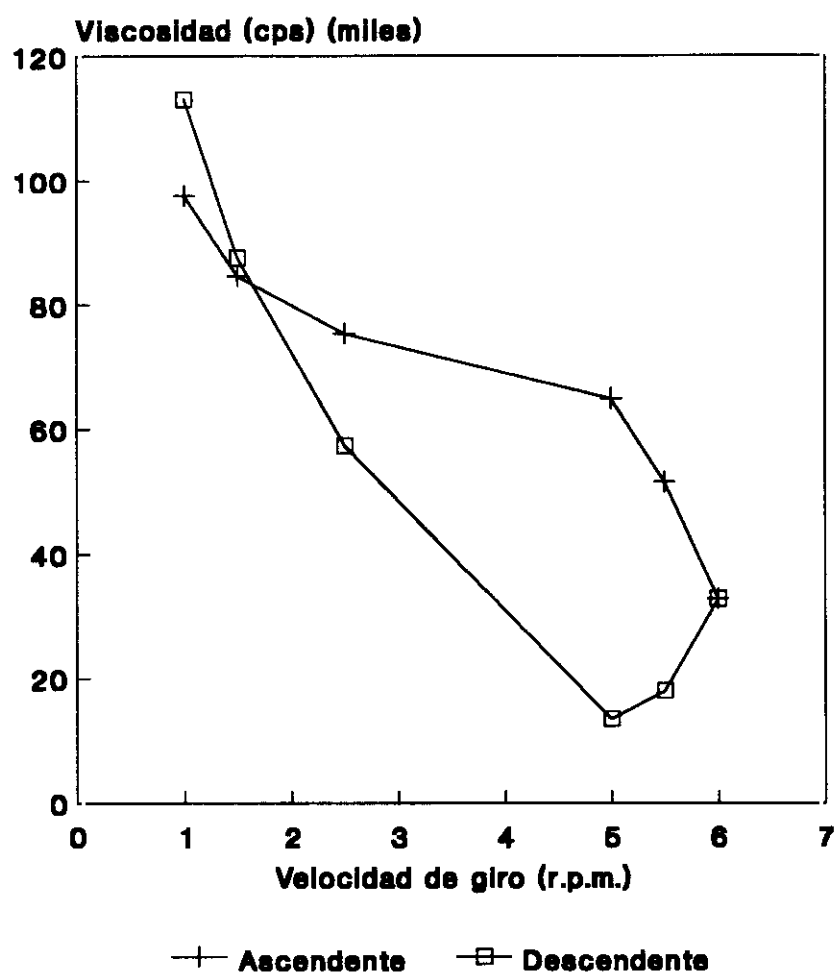


FIGURA 24

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

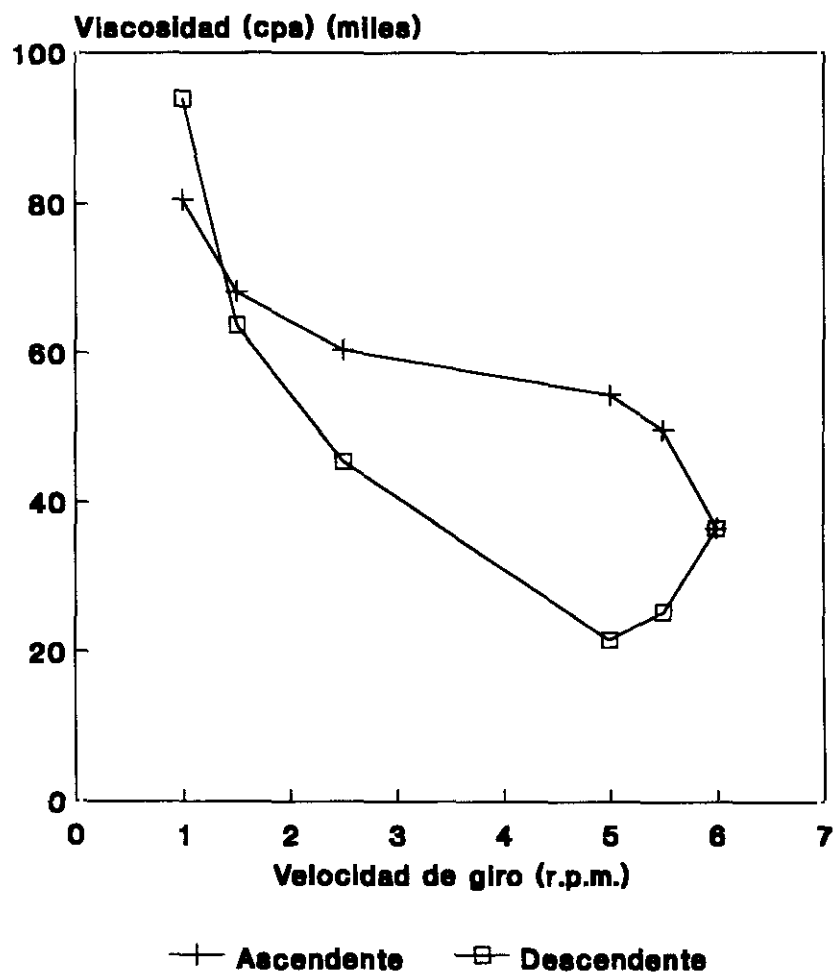
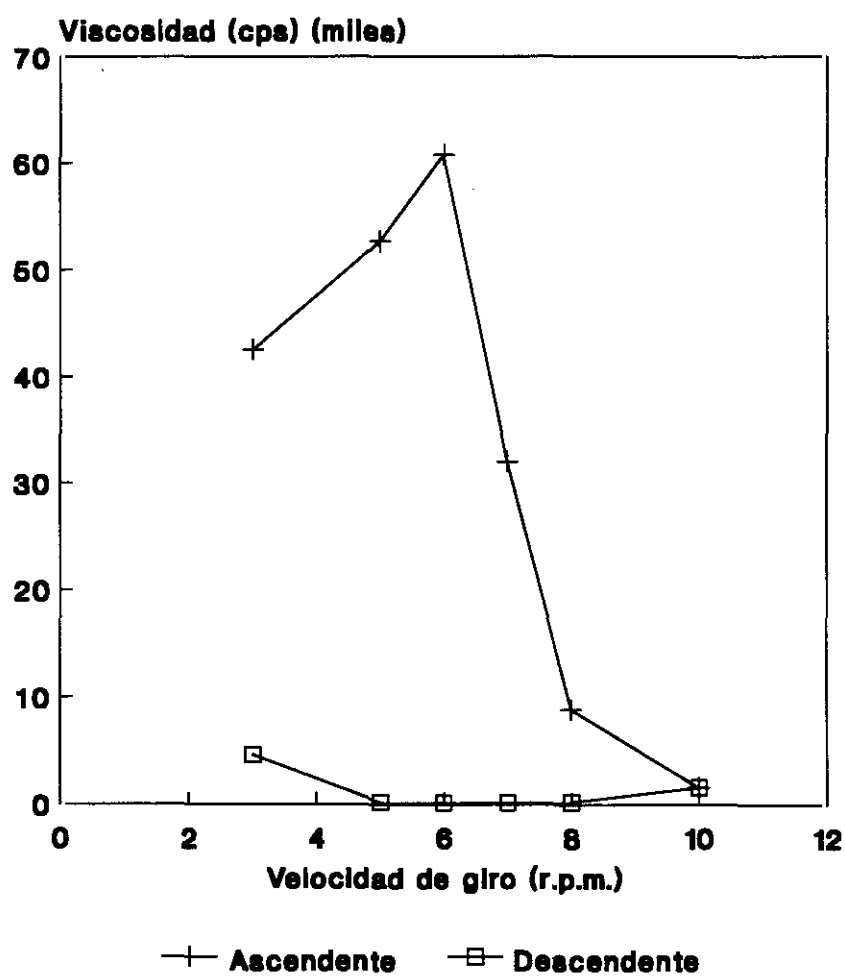


FIGURA 25

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45°C .



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en todas las experiencias fue el CP-52.

En la tabla XXVI se exponen los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo de la Formulación I almacenado durante seis meses a temperatura ambiente y en la figura 22 se representa el reograma correspondiente a los datos experimentales. A la velocidad de giro de 6 r.p.m., la fuerza de torsión así como la fuerza y velocidad de deformación presentan valores máximos, y la viscosidad aparente es de 567 poises. El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,18.

Los valores medios de tres ensayos realizados en las muestras de la Formulación I almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se presentan en las tablas XXVII, XVIII y XXIX, respectivamente. En las figuras 23, 24 y 25 se representan los reogramas correspondientes.

A temperatura ambiente, a la velocidad de giro de 5 r.p.m., la torsión y la fuerza de deformación presentan valores máximos y la viscosidad es de 650 poises; a 35° C se detecta una disminución en la viscosidad que posee un valor de 497 poises a 5,5 r.p.m. Por último, a 45° C la viscosidad es de 608 poises a 6 r.p.m. y se observa una disminución drástica de los valores de torsión, fuerza de deformación y viscosidad en el transcurso de la experiencia, originada por la alteración en las características físicas de la formulación almacenada a esta temperatura.

A temperatura ambiente y 35° C, el comportamiento corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, tixotrópicos con un marcado ciclo de histéresis y un índice de tixotropía medio de 1,21 y 1,08 respectivamente. Las muestras almacenadas a 45° C presentan reodestrucción.

De la observación de los datos numéricos y gráficos, se deduce que el comportamiento reológico del vehículo de la formulación y de las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C, se ajusta a la ecuación de Bingham por presentar una zona de retardo inicial, pero que sobrepasado el valor de ruptura se comportan como materiales Power Law.

7.1.2.6 Granulometría

Conclusión parcial

No se pudo realizar el estudio del tamaño de partícula debido a que el principio activo se encontraba disuelto en el vehículo.

7.1.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

Conclusión parcial

En el ensayo de cesión libre, se produce la disolución completa de la muestra debido a su hidrosolubilidad. Por el contrario, realizado el ensayo de cesión a través de membrana no se observó cesión del principio activo al líquido receptor.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN I

- No se detecta degradación química durante el almacenamiento bajo diferentes temperaturas de estudio.
- Los caracteres organolépticos se alteran en el almacenamiento a elevadas temperaturas.
- La consistencia disminuye al finalizar el periodo de almacenamiento a 35° C, por el contrario a 45° C se observa un aumento de consistencia en la formulación.
- La extensibilidad es similar después de seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C; al finalizar el estudio a 45° C se observa un incremento en la extensibilidad de estas muestras.
- La fluidez del vehículo de la formulación se incrementa después de un mes de almacenamiento a 45° C.
- El comportamiento reológico después del almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C, corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos y tixotrópicos, que se ajustan a las ecuaciones de Bingham y Power Law. Las muestras almacenadas a 45° C sufren reodestrucción.
- El ketoprofeno se halla disuelto en el vehículo de la formulación, por lo cual no pudo realizarse el ensayo del tamaño de partícula.
- Debido a la hidrosolubilidad del vehículo la cesión libre resultó completa; en el ensayo de cesión a través de membrana no se detectó ketoprofeno en el líquido receptor.

7.2 Formulación II

7.2.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA XXX

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,682	0,685	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,683	0,682	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,677	0,680	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,684	0,681	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
2	21 - 25	0,655	0,676	2,4	2,5	2,4 (96,0) \pm 0,1
	35	0,636	0,675	2,3	2,5	2,4 (96,0) \pm 0,1
	45	0,679	0,677	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
3	21 - 25	0,694	0,683	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,1
	35	0,690	0,680	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,612	0,646	2,3	2,4	2,3 (92,0) \pm 0,1
4	21 - 25	0,681	0,682	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,678	0,676	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,575	0,588	2,1	2,2	2,1 (84,0) \pm 0,1
5	21 - 25	0,671	0,680	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,532	0,587	2,0	2,2	2,1 (84,0) \pm 0,1
	45	0,413	0,554	1,5	2,0	1,7 (68,0) \pm 0,3
6	21 - 25	0,666	0,681	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,617	0,586	2,3	2,2	2,2 (88,0) \pm 0,1
	45	0,662	0,466	2,4	1,7	2,0 (80,0) \pm 0,5

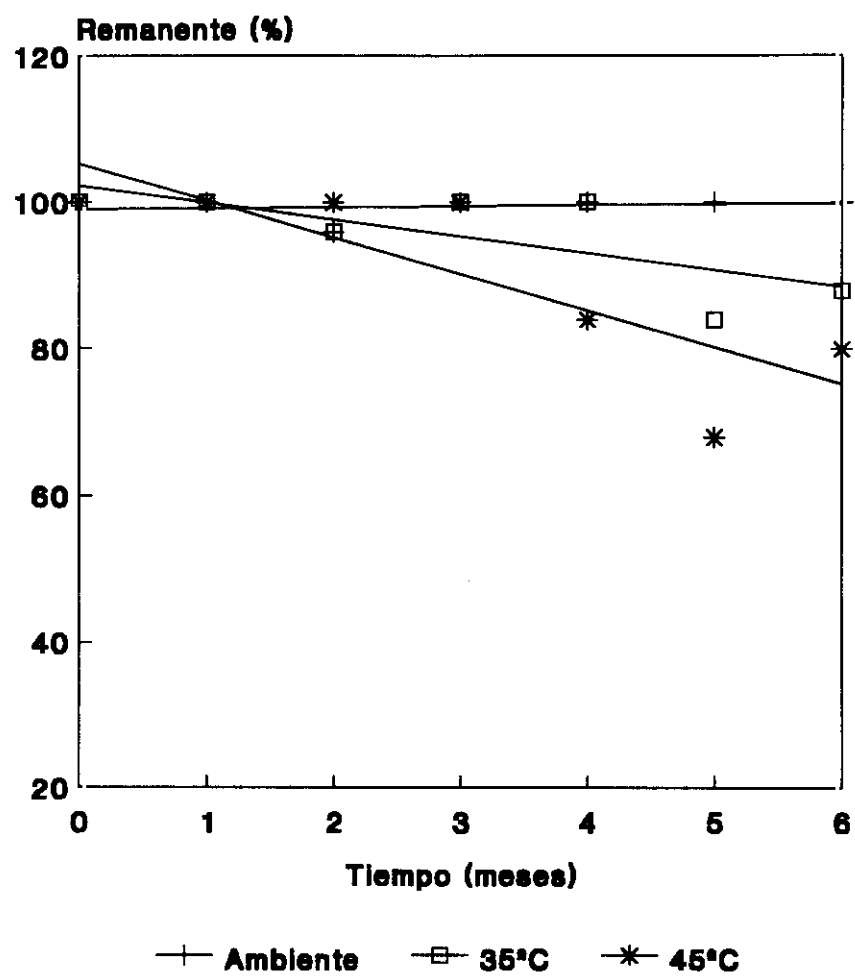
TABLA XXXI

Ajuste a modelos cinéticos

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	-	2,56	2,60
	b	-	- 0,06 (s = 0,02)	- 0,12 (s = 0,03)
	r	-	- 0,736 (p = 0,1)	- 0,873 (p = 0,05)
ORDEN UNO	a	-	2,56	2,63
	b	-	- 0,02 (s = 0,01)	- 0,06 (s = 0,01)
	r	-	0,735 (p = 0,1)	0,851 (p = 0,05)

FIGURA 26

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla XXX se agrupan los datos obtenidos en la valoración de ketoprofeno durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio. El contenido en ketoprofeno de la forma tópica se mantiene inalterado durante todo el estudio en las muestras conservadas a temperatura ambiente, por el contrario, en las muestras sometidas a 35° C y 45° C se observa una degradación del principio activo del 12 % y 20 % respectivamente, al finalizar el periodo de almacenamiento.

Los resultados del ajuste a modelos cinéticos de orden cero y orden uno se reúnen en la tabla XXXI. Los procesos de degradación en las muestras sometidas a 35° C y 45° C se ajustan mejor a un modelo cinético de orden cero, como se deduce por los coeficientes de correlación. La constante de velocidad de degradación, que corresponde a la pendiente de la recta del modelo de orden cero, duplica su valor cuando la temperatura de almacenamiento se incrementa de 35° C a 45° C.

La figura 26 corresponde a la representación gráfica de los datos experimentales. A temperatura ambiente se obtiene una recta horizontal que manifiesta la estabilidad química de estas muestras, a 35° C y a 45° C se obtienen dos rectas de pendiente muy baja y negativa, - 0,06 meses⁻¹ y - 0,12 meses⁻¹ respectivamente, que ponen de manifiesto un proceso degradativo muy lento.

7.2.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.2.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA XXXII

Evolución de los caracteres organolépticos durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	
Inicio del estudio		Color amarillento, brillante, homogénea, blanda, extensible, adherente. Olor característico. Residuo oleoso en aplicación.
1	21 - 25	Sin cambios
	35	
	45	
2	21 - 25	Sin cambios
	35	Un poco de exudación
	45	Sin cambios
3	21 - 25	Sin cambios
	35	Un poco de exudación
	45	Sin cambios
4	21 - 25	Un poco de exudación
	35	Un poco de exudación
	45	Sin cambios
5	21 - 25	Un poco de exudación
	35	Un poco de exudación
	45	Aumento de consistencia
6	21 - 25	Gotas de exudación
	35	Aumento de consistencia
	45	Aumento de consistencia

Conclusión parcial

En la tabla XXXII se presentan los caracteres organolépticos de las muestras conservadas bajo diferentes temperaturas durante el periodo de almacenamiento de seis meses. Los caracteres iniciales de la formulación ponen de manifiesto su elevado contenido oleoso, a partir del cuarto mes de almacenamiento a temperatura ambiente se aprecian gotas de exudación en la superficie de la muestra. A 35° C, a partir del segundo mes de almacenamiento aparece un poco de exudación y en el sexto mes las muestras presentan mayor consistencia. En las muestras conservadas a 45° C a partir del quinto mes se observa un aumento en la consistencia.

7.2.2.2 Penetrometría

TABLA XXXIII

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (18° C)	ALMACENADO A 35° C (18° C)	ALMACENADO A 45° C (19° C)
5	305 ± 1,1	287 ± 1,3	227 ± 1,1
7	306 ± 1,1	288 ± 1,3	228 ± 1,2
10	307 ± 1,1	289 ± 1,3	230 ± 0,9
15	308 ± 1,2	291 ± 1,3	231 ± 0,9
30	309 ± 0,9	293 ± 1,1	235 ± 0,5
60	310 ± 0,9	295 ± 1,3	237 ± 0,7
120	312 ± 1,2	296 ± 1,3	239 ± 0,8

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	302,10	282,56	221,00
b	0,01	0,01	0,02
r	0,992	0,991	0,994
LOGARÍTMICO			
a	302,04	282,43	220,72
b	2,05	2,97	3,93
r	0,992	0,991	0,994

FIGURA 27

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

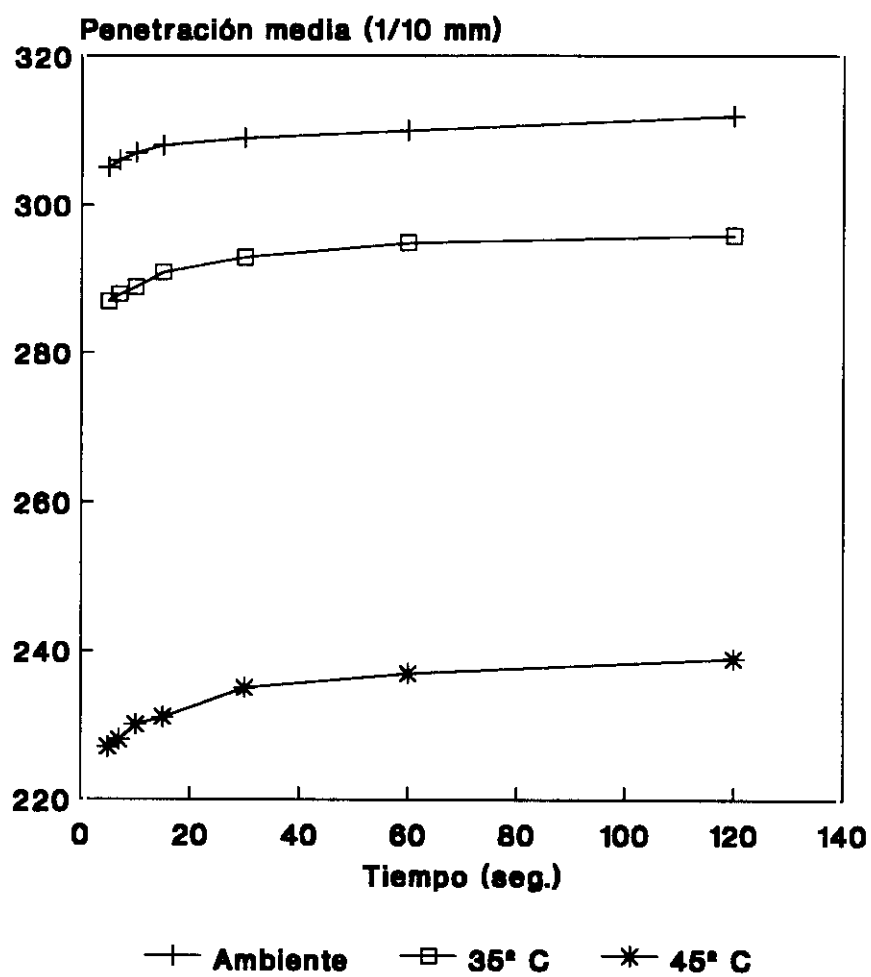


FIGURA 28

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

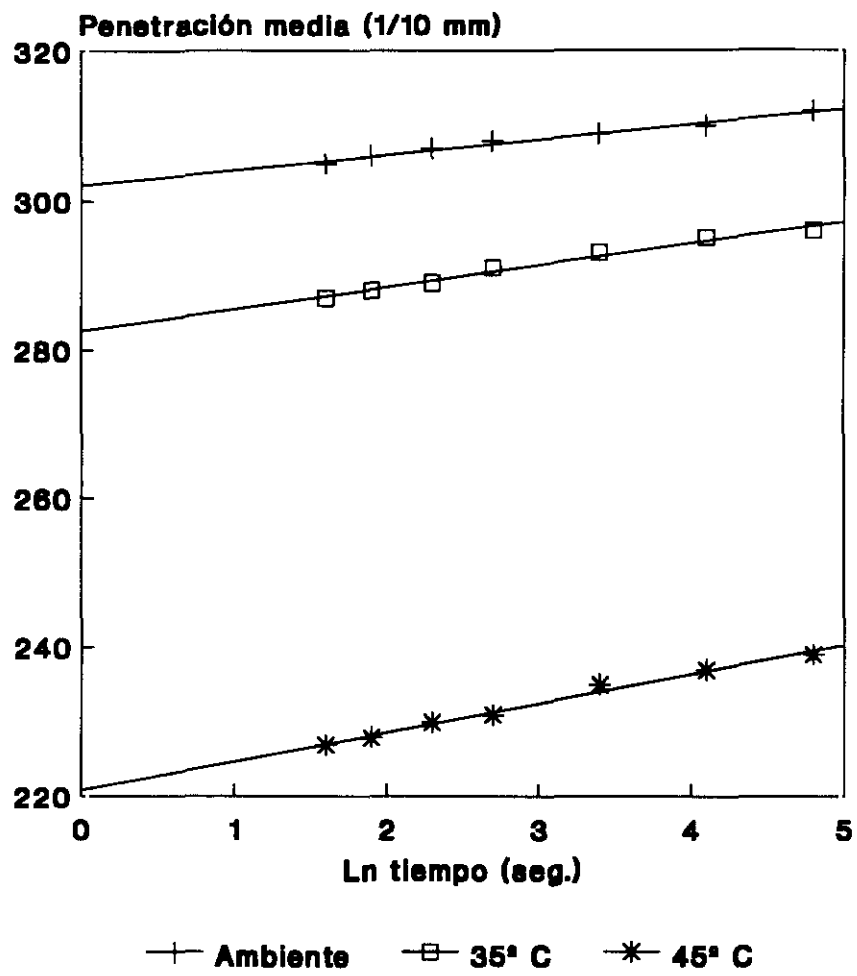


TABLA XXXIV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (19° C)	MES 1 (23° C)	MES 2 (24° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (22° C)
5	248 ± 0,5	266 ± 1,5	278 ± 1,6	282 ± 2,3	-	-	264 ± 1,5
7	250 ± 0,4	267 ± 1,3	279 ± 1,1	283 ± 2,2	-	-	266 ± 1,5
10	251 ± 0,4	268 ± 1,1	281 ± 1,5	284 ± 2,2	-	-	268 ± 1,5
15	253 ± 0,5	270 ± 1,1	282 ± 1,6	286 ± 2,0	-	-	270 ± 1,3
30	255 ± 0,4	272 ± 1,3	285 ± 1,5	289 ± 1,8	-	-	274 ± 1,0
60	258 ± 0,5	275 ± 1,1	288 ± 1,5	292 ± 1,5	-	-	278 ± 1,3
120	261 ± 0,5	278 ± 1,1	291 ± 1,6	295 ± 1,3	-	-	281 ± 1,2

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	242,24	259,85	271,48	275,10	-	-	255,91
b	0,01	0,01	0,01	0,01	-	-	0,02
r	0,998	0,998	0,999	0,998	-	-	0,999
LOGARÍTMICO							
a	241,97	259,62	271,21	274,82	-	-	255,45
b	3,94	3,77	4,10	4,18	-	-	5,41
r	0,998	0,998	0,999	0,998	-	-	0,999

TABLA XXXV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (24° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (22° C)
5	254 ± 1,6	275 ± 1,5	263 ± 1,5	-	-	241 ± 1,6
7	256 ± 1,5	277 ± 1,5	265 ± 2,1	-	-	244 ± 1,1
10	257 ± 1,3	278 ± 1,5	267 ± 2,1	-	-	246 ± 1,1
15	259 ± 1,3	281 ± 1,3	269 ± 2,3	-	-	248 ± 1,1
30	262 ± 1,3	285 ± 1,3	274 ± 2,1	-	-	253 ± 1,1
60	266 ± 1,2	289 ± 1,3	278 ± 2,5	-	-	258 ± 0,8
120	270 ± 0,8	294 ± 1,3	284 ± 2,1	-	-	264 ± 0,8

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	246,30	265,58	252,80	-	-	230,55
b	0,02	0,02	0,02	-	-	0,03
r	0,998	0,998	0,998	-	-	0,998
LOGARÍTMICO						
a	245,88	265,02	252,10	-	-	229,68
b	4,93	5,94	6,49	-	-	7,01
r	0,997	0,998	0,997	-	-	0,998

TABLA XXXVI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (18° C)	MES 6 (20° C)
5	236 ± 1,2	-	247 ± 0,8	-	201 ± 1,1	196 ± 1,6
7	238 ± 0,8	-	248 ± 1,1	-	202 ± 0,8	198 ± 1,6
10	239 ± 1,2	-	250 ± 1,3	-	204 ± 0,8	200 ± 1,6
15	241 ± 1,2	-	252 ± 1,3	-	207 ± 0,8	203 ± 1,6
30	245 ± 1,2	-	256 ± 1,2	-	211 ± 0,5	208 ± 1,1
60	249 ± 1,6	-	259 ± 1,8	-	217 ± 0,0	213 ± 0,8
120	254 ± 1,5	-	264 ± 2,9	-	223 ± 0,5	218 ± 1,6

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	227,15	-	238,34	-	189,48	185,32
b	0,02	-	0,02	-	0,03	0,03
r	0,996	-	0,998	-	0,995	0,999
LOGARÍTMICO						
a	226,57	-	237,84	-	188,42	184,29
b	5,56	-	5,33	-	7,00	7,00
r	0,996	-	0,997	-	0,994	0,999

FIGURA 29

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

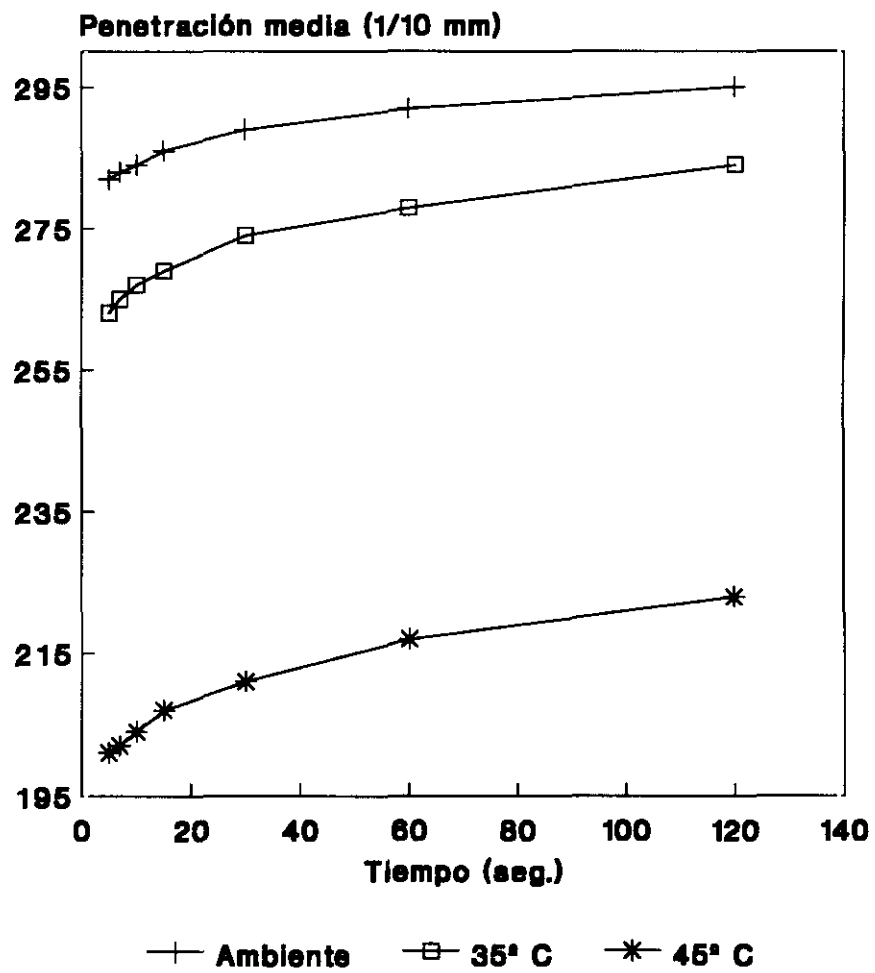


FIGURA 30

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

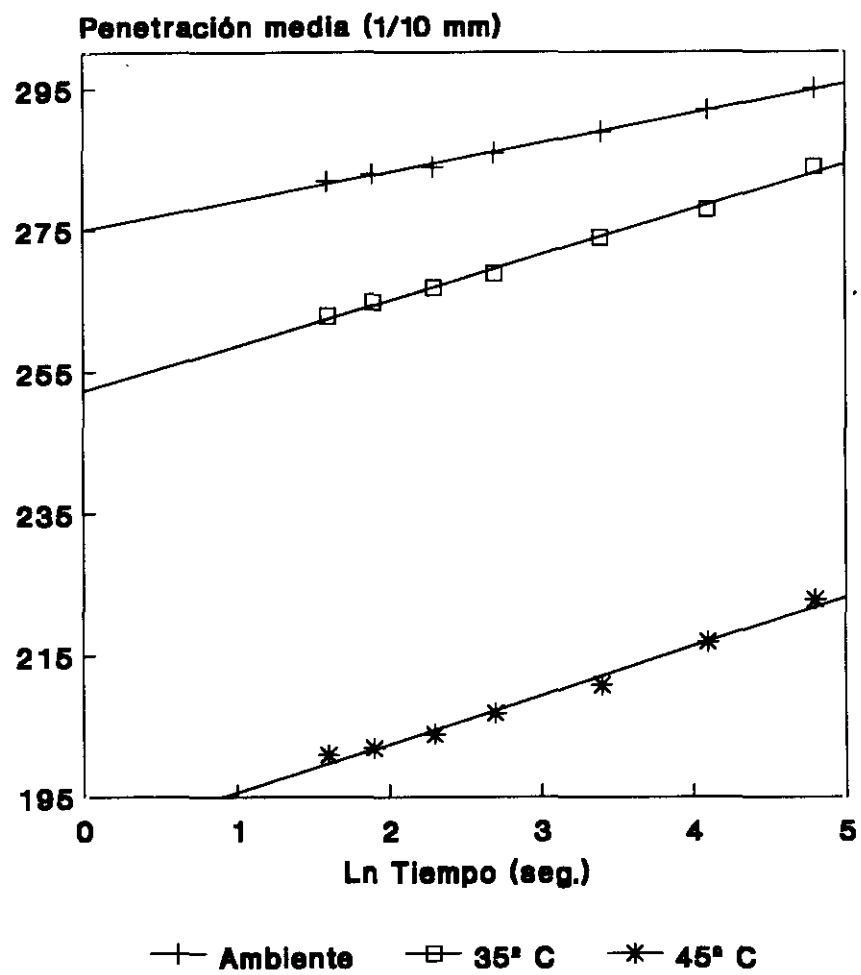


FIGURA 31

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

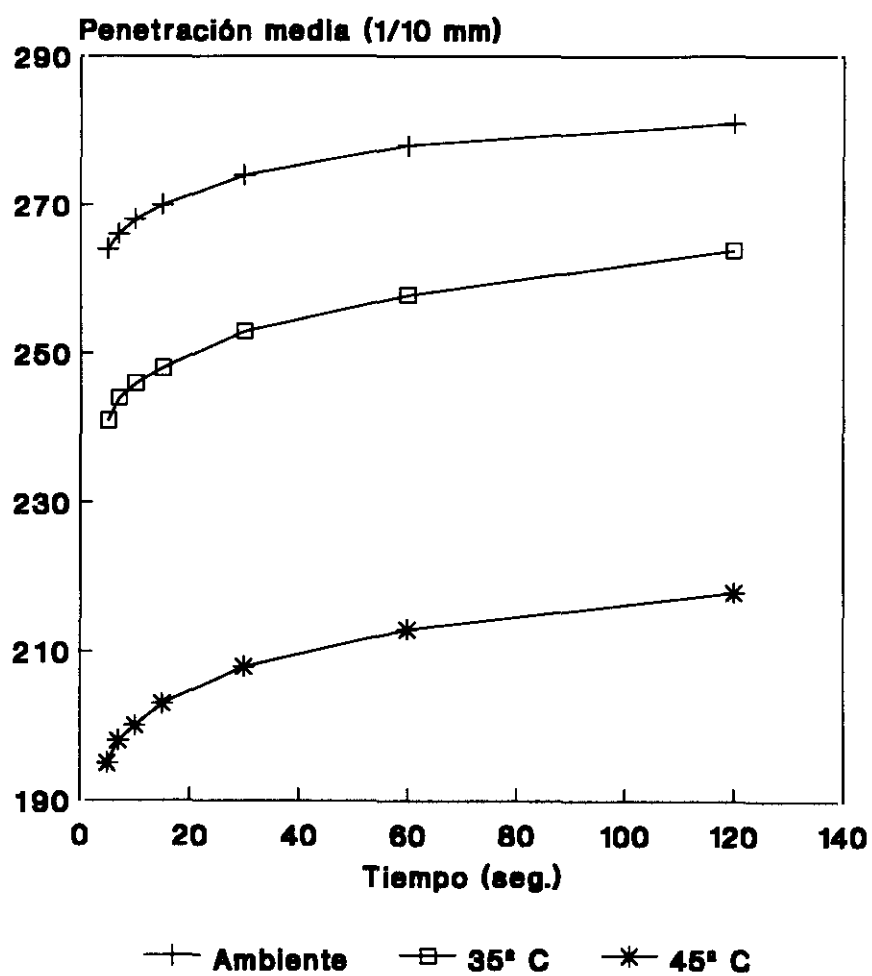
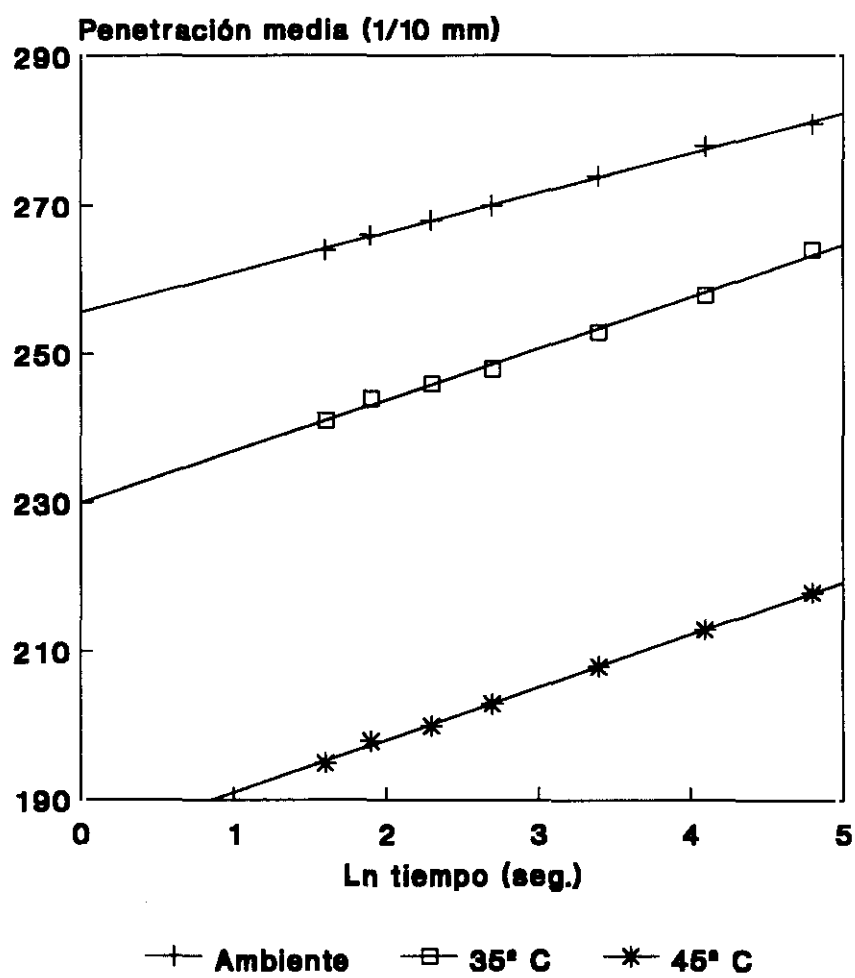


FIGURA 32

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza para dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, se realizó con las siguientes variables:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

Se encontraron diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) para todas las variables estudiadas e interacción significativa ($p < 0,001$) entre los factores que influyen sobre la experiencia.

A continuación se realizó el ANOVA para cada factor de influencia:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

Se observaron diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) en todas las variables durante el almacenamiento a diferentes temperaturas.

A temperatura ambiente, entre los meses primero y sexto, segundo y tercero, la ordenada en el origen no presentó diferencias significativas, según se deduce por la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé. La pendiente tampoco presentó diferencias significativas durante los tres primeros meses de

almacenamiento.

A 35° C, la pendiente no presentó diferencias significativas entre el segundo y tercer mes, ni entre el tercer y sexto mes, según la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé.

A 45° C, la pendiente no presentó diferencias significativas entre el primer y tercer mes, ni entre el quinto y sexto mes, de acuerdo con la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Para todas las variables cuantitativas evaluadas se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) entre las temperaturas de estudio.

En el sexto mes de almacenamiento, no se observaron diferencias significativas en la ordenada en el origen del ajuste logarítmico entre las temperaturas de 35° C y 45° C, como se demuestra por la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas.

Prueba de la t de Student

Se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores de las variables en el vehículo y en la formulación con ketoprofeno a tiempo inicial.

Conclusión parcial

La tabla XXXIII expone los datos penetrométricos obtenidos en el vehículo de la Formulaci3n II, a las veinticuatro horas de su preparaci3n, a un mes a 35° C y a un mes a 45° C; en su parte inferior se agrupan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa un aumento de la consistencia en el almacenamiento a temperaturas elevadas, los valores de penetraci3n disminuyen en funci3n de la temperatura de almacenamiento aunque el comportamiento penetrométrico se mantiene, como se demuestra en la representaci3n gráfrica de las figuras 27 y 28 con la obtenci3n de rectas prácticamente paralelas que reflejan similar velocidad de penetraci3n.

Los datos penetrométricos obtenidos a tiempo inicial y durante el almacenamiento a temperatura ambiente se exponen en la tabla XXXIV, y en su parte inferior se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Existe una ligera variaci3n de la consistencia que puede deberse a la diferente temperatura de ensayo.

En la tabla XXXV se exponen las medidas penetrométricas obtenidas durante el almacenamiento a 35° C y en su parte inferior se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Las pequeñas variaciones en la consistencia durante el almacenamiento se deben en parte a las fluctuaciones de la temperatura de ensayo, no obstante al finalizar el estudio se observa que la penetraci3n a los cinco segundos disminuye trece d3cimas de milímetro con respecto al valor en el primer mes de almacenamiento a esta temperatura.

Los datos experimentales obtenidos a 45° C se presentan en la tabla XXXVI y en su parte inferior se muestran los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Aumenta la consistencia de la formulaci3n durante el almacenamiento, la penetraci3n a los cinco segundos disminuye cuarenta d3cimas de milímetro entre el primero y sexto mes.

En las figuras 29 y 30 se representan los reogramas de penetrometría obtenidos a los tres meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas de estudio, datos experimentales y ajuste logarítmico respectivamente, y en las figuras 31 y 32 se representan los reogramas a los seis meses de almacenamiento. Se observa un aumento en la consistencia de la formulación que está en función del incremento de la temperatura de almacenamiento, aunque el comportamiento penetrométrico se mantiene inalterado a 35° C y 45° C, como se demuestra por la obtención de rectas logarítmicas de igual pendiente a los seis meses de almacenamiento.

7.2.2.3 Extensometría

TABLA XXXVII

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (19° C)	ALMACENADO A 35° C (19° C)	ALMACENADO A 45° C (20° C)
28 (P)	128 ± 11	90 ± 7	39 ± 2
50 + P	280 ± 21	201 ± 17	118 ± 5
100 + P	343 ± 21	277 ± 13	179 ± 9
200 + P	510 ± 40	390 ± 28	280 ± 12
300 + P	624 ± 25	502 ± 32	366 ± 21

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	16,20	9,35	2,13
b	0,63	0,69	0,90
r	0,996	0,998	0,996
LINEAL			
a	125,77	83,58	28,16
b	1,59	1,32	1,07
r	0,987	0,990	0,994

FIGURA 33

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

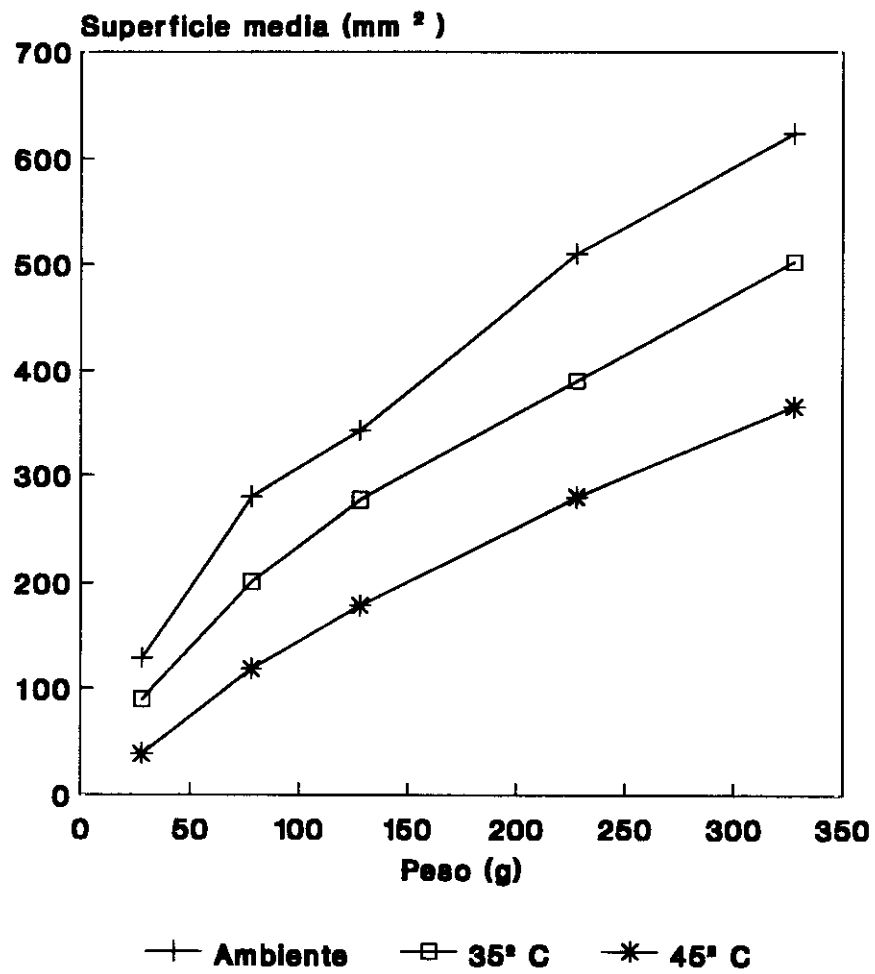


TABLA XXXVIII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (20° C)	MES 1 (20° C)	MES 2 (22° C)	MES 3 (25°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (21° C)
28 (P)	51 ± 2	50 ± 8	63 ± 4	77 ± 8	-	-	56 ± 4
50 + P	141 ± 17	143 ± 21	174 ± 5	203 ± 18	-	-	165 ± 8
100 + P	206 ± 14	212 ± 29	254 ± 0	286 ± 22	-	-	232 ± 12
200 + P	323 ± 21	324 ± 30	401 ± 22	422 ± 23	-	-	353 ± 15
300 + P	401 ± 29	423 ± 30	502 ± 26	530 ± 14	-	-	445 ± 25

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	3,39	3,12	4,10	6,19	-	-	3,89
b	0,84	0,86	0,84	0,78	-	-	0,83
r	0,996	0,996	0,997	0,995	-	-	0,994
LINEAL							
a	43,15	33,52	51,21	73,01	-	-	52,12
b	1,15	1,21	1,44	1,46	-	-	1,25
r	0,990	0,993	0,991	0,988	-	-	0,988

TABLA XXXIX

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (20° C)	MES 2 (22° C)	MES 3 (25°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (21° C)
28 (P)	51 ± 2	50 ± 0	56 ± 5	-	-	57 ± 3
50 + P	149 ± 6	162 ± 12	158 ± 10	-	-	151 ± 9
100 + P	213 ± 0	224 ± 5	232 ± 12	-	-	232 ± 7
200 + P	323 ± 8	343 ± 18	353 ± 15	-	-	349 ± 7
300 + P	419 ± 15	449 ± 38	452 ± 13	-	-	441 ± 10

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	3,37	3,04	3,69	-	-	3,89
b	0,84	0,87	0,84	-	-	0,83
r	0,995	0,991	0,996	-	-	0,997
LINEAL						
a	43,98	44,12	47,33	-	-	48,19
b	1,19	1,28	1,29	-	-	1,25
r	0,991	0,991	0,991	-	-	0,990

TABLA XL

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (25°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (19° C)
28 (P)	50 ± 0	-	55 ± 7	-	50 ± 0	37 ± 2
50 + P	151 ± 4	-	176 ± 0	-	160 ± 6	126 ± 13
100 + P	221 ± 7	-	257 ± 6	-	234 ± 7	198 ± 18
200 + P	333 ± 13	-	383 ± 22	-	339 ± 9	308 ± 17
300 + P	426 ± 16	-	486 ± 16	-	430 ± 15	404 ± 27

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	3,12	-	3,38	-	3,19	1,68
b	0,86	-	0,87	-	0,86	0,96
r	0,993	-	0,991	-	0,989	0,993
LINEAL						
a	44,65	-	52,60	-	51,15	26,10
b	1,21	-	1,39	-	1,21	1,20
r	0,989	-	0,987	-	0,984	0,993

FIGURA 34

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

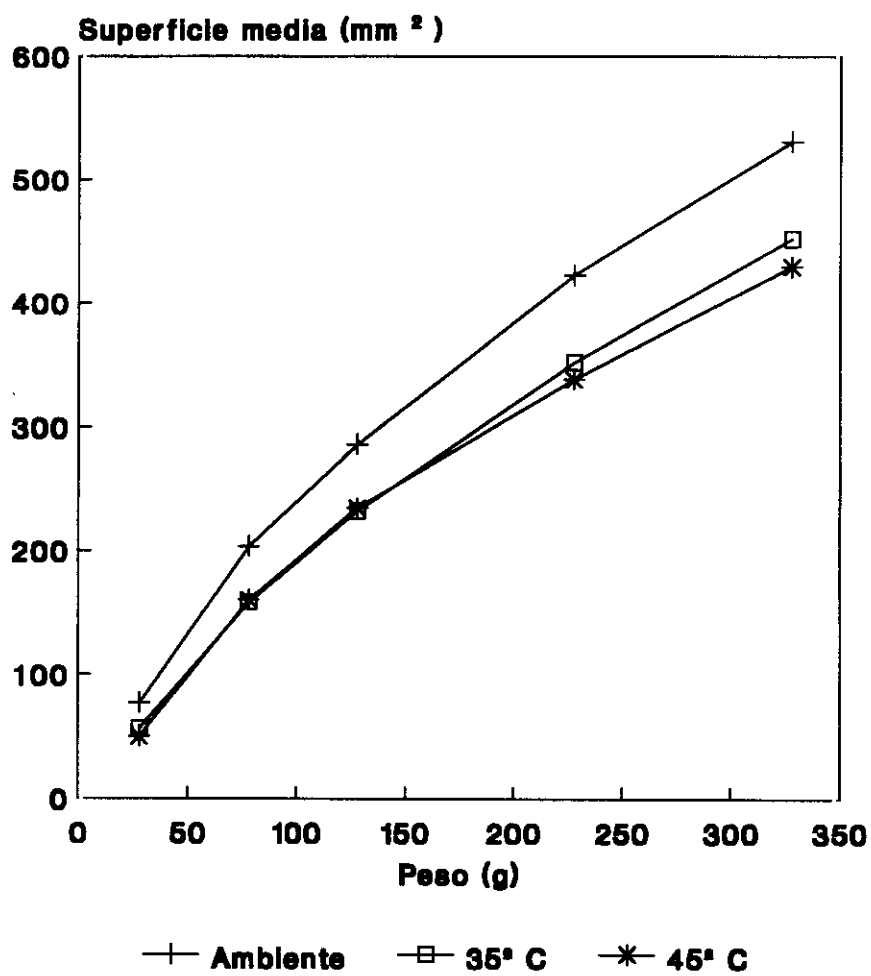
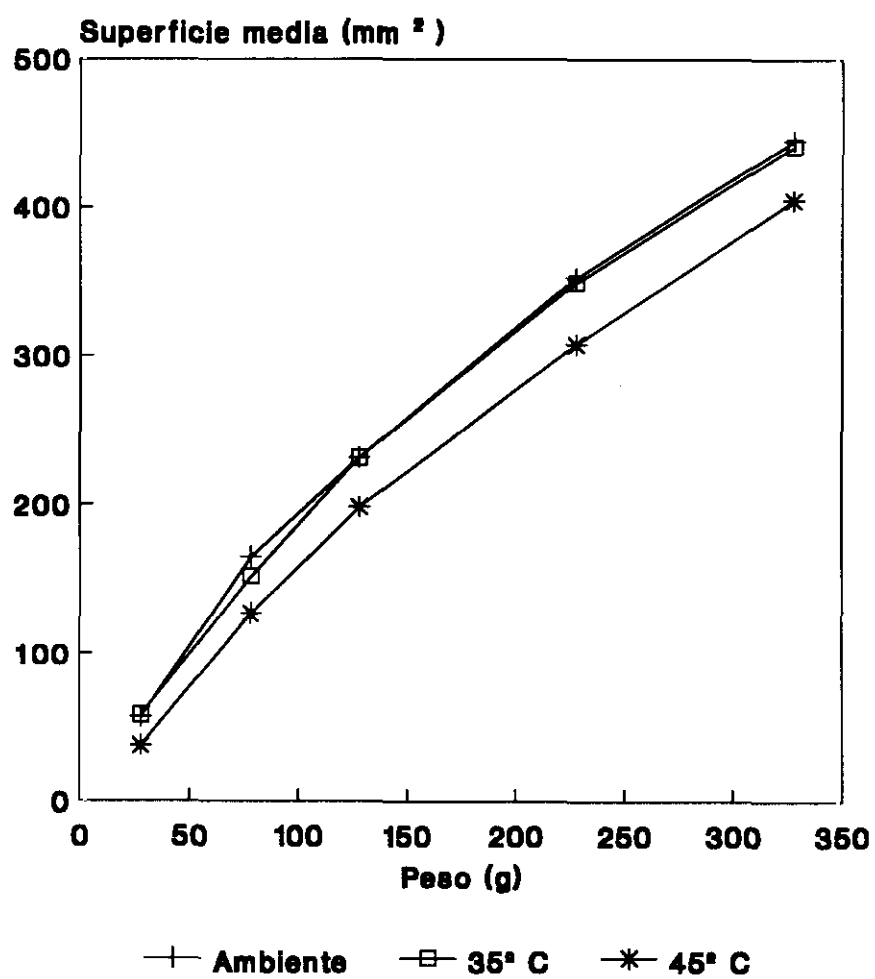


FIGURA 35

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza se realizó sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores periodo de almacenamiento y temperatura afectaron significativamente ($p < 0,01$) a los valores de las variables cuantitativas en estudio y presentaron interacción significativa.

Para interpretar este análisis que presenta una interacción significativa que existe entre los factores de influencia, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g de peso, el índice de extensibilidad y la pendiente no presentaron diferencias significativas entre su valor inicial, primer y sexto mes,

ni entre el segundo y tercero, ni entre el segundo y sexto mes de almacenamiento; la superficie con 300 g de peso coincide con el caso anterior, excepto entre el segundo y sexto mes donde las diferencias fueron significativas. El valor de la ordenada sólo fue significativamente diferente ($p < 0,01$) entre su valor inicial y en el tercer mes, y entre el primer y tercer mes de almacenamiento.

A 35° C, se observaron diferencias significativas para las variables de superficie con 100 g ($p < 0,01$) e índice de extensibilidad ($p < 0,05$). Aplicada la prueba de Scheffé, solamente las diferencias fueron significativas entre el primer, tercer y sexto mes de almacenamiento ($p < 0,01$). El valor de la ordenada, la pendiente y la superficie obtenida con 300 g de peso, no fueron significativamente diferentes.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el valor de todas las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g no presentó diferencias significativas entre el primer y quinto mes; el índice de extensibilidad, la superficie con 300 g y la pendiente no presentaron diferencias significativas entre el primer, quinto y sexto mes de almacenamiento, y el valor de la ordenada no fue significativamente diferente entre el primer, tercer y quinto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el primer mes de almacenamiento, no se observaron diferencias significativas en las variables de estudio.

En el tercer mes de almacenamiento, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g, el índice de extensibilidad y la ordenada no mostraron diferencias significativas entre 35° C y 45° C. El valor de la pendiente no presentó diferencias significativas entre la temperatura ambiental y 45° C.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias fueron significativas para las variables de superficie bajo pesas de 100 g ($p < 0,01$) y 300 g ($p < 0,05$), índice de extensibilidad ($p < 0,01$) y ordenada ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, la superficie obtenida con 100 g, el índice de extensibilidad y la ordenada, no presentaron diferencias significativas entre sus valores a temperatura ambiente y a 35° C. La superficie con 300 g de peso no fue significativamente diferente entre su valor a temperatura ambiente y 35° C, ni entre 35° C y 45° C. La pendiente no presentó diferencias significativas.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas en todas las variables estudiadas ($p < 0,01$).

Prueba de la t de Student

Este estadístico evalúa la posible diferencia entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio.

Conclusión parcial

Los datos extensométricos del vehículo de la Formulación II, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla XXXVII y en la parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y lineal. El índice de extensibilidad disminuye en función del incremento en la temperatura de almacenamiento.

En la figura 33 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo

de la formulación sometido a diferentes temperaturas de estudio. Se observa que la extensibilidad disminuye según se incrementa la temperatura de almacenamiento a 35° C y 45° C.

En la tabla XXXVIII se presentan los datos obtenidos a temperatura ambiente, en la tabla XXXIX se agrupan los datos extensométricos obtenidos a 35° C y en la tabla XL se reúnen las medidas extensométricas obtenidas a 45° C. En la parte inferior de estas tablas, se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El valor del índice de extensibilidad se encontró aproximadamente entre 300 mm² y 400 mm².

En las figuras 34 y 35 se representan gráficamente los datos extensométricos obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento, respectivamente, bajo diferentes temperaturas de estudio. Se observa que a elevadas temperaturas disminuye la extensibilidad de la formulación, aunque se mantiene el comportamiento extensométrico.

7.2.2.4 Deslizometría

TABLA XLI

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (19° C)				Ángulo 30° (20° C)				Ángulo 40° (19° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	3 ± 0	2 ± 1	-	1 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	-	8 ± 1	5 ± 1	-	3 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
3	-	13 ± 1	8 ± 1	2 ± 0	6 ± 1	2 ± 0	-	-	4 ± 0	2 ± 0	-	-
4	-	19 ± 1	11 ± 1	-	9 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
5	-	25 ± 2	14 ± 1	4 ± 1	12 ± 2	5 ± 1	-	-	8 ± 2	4 ± 0	-	-
6	-	31 ± 2	18 ± 1	-	16 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
7	-	37 ± 2	21 ± 1	6 ± 1	20 ± 3	9 ± 1	-	-	13 ± 2	6 ± 0	-	-
8	-	43 ± 2	24 ± 2	-	24 ± 3	-	-	-	-	-	-	-
9	-	50 ± 2	28 ± 2	8 ± 1	29 ± 3	12 ± 1	-	-	18 ± 3	8 ± 1	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-3,97	-1,61	-1,00	-4,17	-2,81	-	-	-3,35	-1,00	-	-
b	-	5,88	3,23	1,00	3,50	1,71	-	-	2,35	1,00	-	-
r	-	0,999	0,999	1,000	0,994	0,970	-	-	0,999	1,000	-	-

TABLA XLII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (20° C)				Ángulo 30° (19° C)				Ángulo 40° (19° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	3 ± 0	2 ± 0	-	-	2 ± 0	-	-	1 ± 0	-	-	-
2	-	7 ± 1	5 ± 1	-	-	5 ± 0	-	-	4 ± 0	-	-	-
3	-	10 ± 1	8 ± 1	4 ± 1	-	8 ± 1	4 ± 0	-	6 ± 1	3 ± 0	-	-
4	-	14 ± 1	11 ± 1	-	-	10 ± 1	-	-	9 ± 0	-	-	-
5	-	17 ± 2	13 ± 2	7 ± 1	-	13 ± 2	7 ± 1	-	11 ± 0	6 ± 1	-	-
6	-	20 ± 2	16 ± 1	-	-	16 ± 2	-	-	14 ± 0	-	-	-
7	-	23 ± 2	18 ± 2	10 ± 1	-	19 ± 1	10 ± 1	-	17 ± 1	10 ± 1	-	-
8	-	25 ± 2	20 ± 2	-	-	22 ± 1	-	-	20 ± 1	-	-	-
9	-	28 ± 2	22 ± 2	12 ± 1	-	25 ± 1	13 ± 1	-	23 ± 2	13 ± 1	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	0,83	0,28	0,15	-	-0,92	-0,50	-	-1,92	-2,20	-	-
b	-	3,10	2,50	1,35	-	2,85	1,50	-	2,72	1,70	-	-
r	-	0,997	0,997	0,996	-	0,999	1,000	-	0,999	0,998	-	-

TABLA XLIII

Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (21° C)				Ángulo 30° (21° C)				Ángulo 40° (20° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	2 ± 0	-	-	2 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	-	5 ± 1	-	-	4 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
3	-	8 ± 2	5 ± 1	-	7 ± 1	5 ± 1	-	-	5 ± 1	-	-	-
4	-	11 ± 2	-	-	10 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
5	-	14 ± 2	8 ± 1	-	13 ± 1	9 ± 1	-	-	10 ± 1	-	-	-
6	-	17 ± 2	-	-	16 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
7	-	21 ± 2	11 ± 1	-	20 ± 1	11 ± 1	-	-	15 ± 1	-	-	-
8	-	23 ± 2	-	-	23 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
9	-	26 ± 2	14 ± 1	-	26 ± 2	13 ± 0	-	-	18 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-1,05	0,50	-	-1,97	1,70	-	-	-1,20	-	-	-
b	-	3,03	1,50	-	3,08	1,30	-	-	2,20	-	-	-
r	-	0,999	1,000	-	0,998	0,983	-	-	0,994	-	-	-

FIGURA 36

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

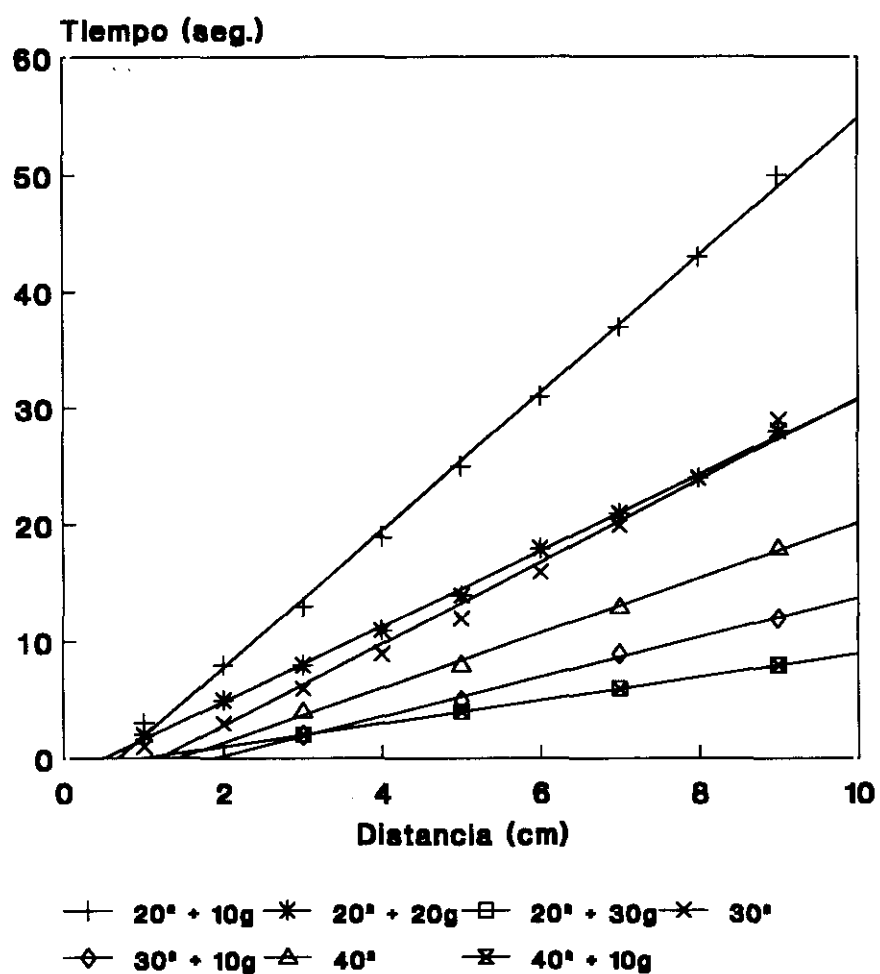


FIGURA 37

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

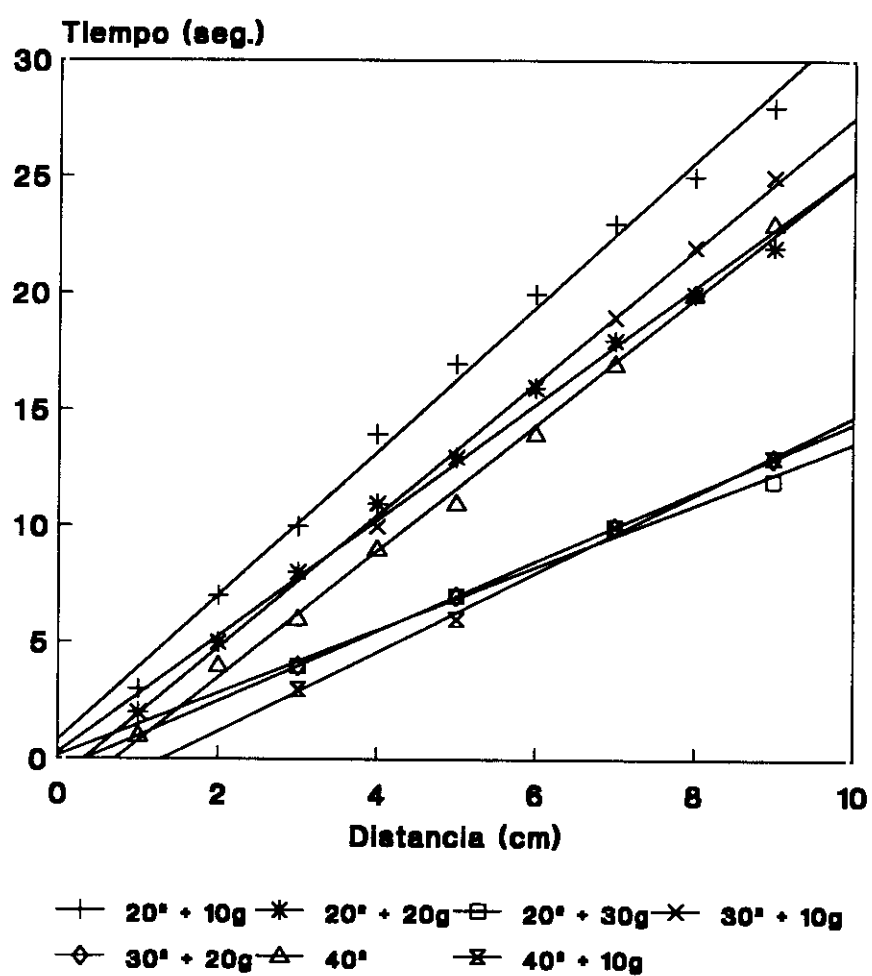
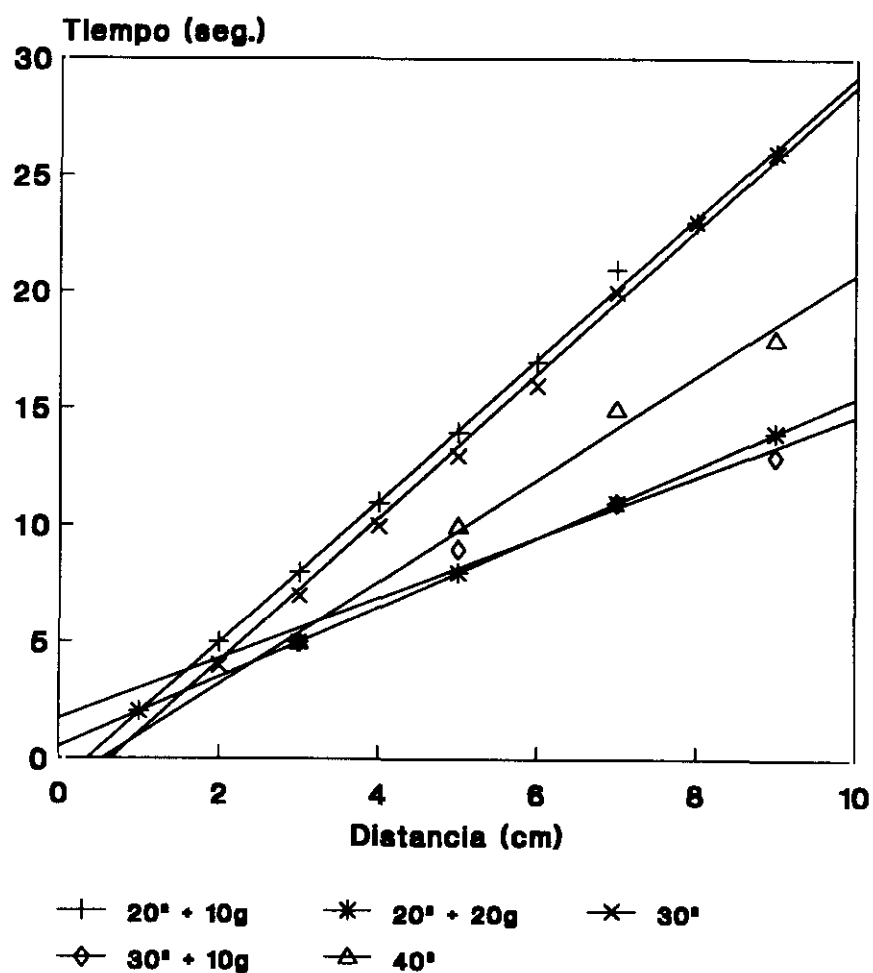


FIGURA 38

Representación gráfica de los datos deslizométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

El vehículo de la formulación transcurrido 24 horas desde su preparación, no desliza con un ángulo de 20° a una temperatura de ensayo de 19° C. En la tabla XLI se presentan los datos deslizométricos obtenidos con un ángulo de 20° y sobrecargas de 10 g, 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g. En la parte inferior de la tabla se presentan los resultados del ajuste lineal.

Después de un mes a 35° C, con un ángulo de inclinación de 20° no se produce deslizamiento, en la tabla XLII se exponen los datos deslizométricos obtenidos con sobrecargas de 10 g, 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° tampoco deslizó la muestra, pero sí lo hizo con sobrecargas de 10 g y 20 g, y por último con un ángulo de 40° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g, también se obtuvo deslizamiento como puede apreciarse en esta misma tabla.

Transcurrido un mes a 45° C, con un ángulo de 20° el deslizamiento se producía con dificultad y no pudo realizarse el ensayo, aplicadas sobrecargas de 10 g y 20 g se obtuvo deslizamiento como se muestra en la tabla XLIII. Las medidas deslizométricas obtenidas con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g, así como con un ángulo de 40° sin sobrecarga, se presentan también en esta tabla.

Después del almacenamiento a 35° C se observa que el vehículo aumenta ligeramente su consistencia y el deslizamiento se hace más lento, por el contrario, transcurrido un mes a 45° C se aprecia un leve aumento de la velocidad de deslizamiento.

En las figuras 36, 37 y 38 se representan los reogramas deslizométricos obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C. Se comprueba el aumento de la fluidez del vehículo almacenado a 45° C.

7.2.2.5 Viscosimetría

TABLA XLIV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	63,4 ± 0,7	2080 ± 23,4	1248 ± 13,7	60
50,0	68,7 ± 0,4	1347 ± 3,0	1347 ± 3,0	100
60,0	65,4 ± 0,8	1064 ± 4,7	1277 ± 5,7	120
80,0	68,2 ± 0,8	837,1 ± 8,4	1339 ± 13,6	160
90,0	68,2 ± 1,1	743,6 ± 12,2	1339 ± 22,3	180
100,0	71,0 ± 0,7	697,2 ± 7,3	1394 ± 14,7	200
120,0	78,3 ± 0,3	640,4 ± 1,6	1537 ± 3,6	240
100,0	67,3 ± 0,5	659,6 ± 2,7	1319 ± 5,6	200
90,0	61,3 ± 1,1	668,6 ± 12,7	1204 ± 22,8	180
80,0	57,0 ± 0,5	699,4 ± 6,7	1119 ± 15,5	160
60,0	48,3 ± 0,7	792,8 ± 11,7	951,4 ± 14,0	120
50,0	45,1 ± 0,3	888,2 ± 7,1	888,2 ± 7,1	100
30,0	36,0 ± 0,7	1177 ± 23,2	706,3 ± 13,9	60

FIGURA 39

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

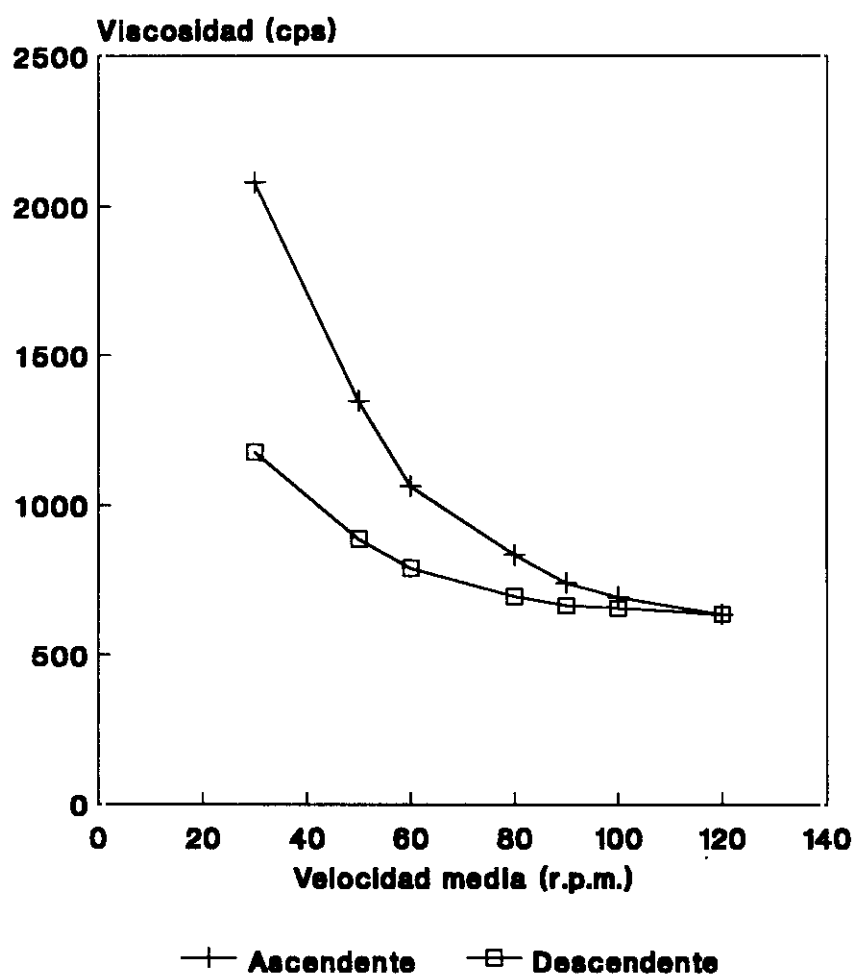


TABLA XLV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
2,0	25,3 ± 1,0	12374 ± 491,0	495,0 ± 19,6	4
5,0	43,4 ± 0,1	8440 ± 138,0	844,0 ± 13,8	10
10,0	48,3 ± 0,2	4720 ± 60,9	944,0 ± 12,1	20
20,0	54,5 ± 0,8	2679 ± 37,9	1071 ± 15,0	40
30,0	57,3 ± 3,0	1882 ± 102,1	1129 ± 61,3	60
40,0	54,3 ± 1,1	1335 ± 27,0	1067 ± 21,5	80
50,0	49,9 ± 1,6	978,4 ± 30,2	978,4 ± 30,2	100
40,0	40,5 ± 1,1	998,4 ± 27,0	798,6 ± 21,7	80
30,0	34,5 ± 0,6	1128 ± 21,8	676,8 ± 12,9	60
20,0	29,6 ± 0,6	1457 ± 27,3	582,8 ± 10,9	40
10,0	23,4 ± 1,3	2283 ± 142,9	456,6 ± 28,6	20
5,0	21,3 ± 1,5	4179 ± 287,4	417,9 ± 28,7	10
2,0	18,8 ± 3,8	9322 ± 1777	372,9 ± 71,1	4

TABLA XLVI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
2,0	23,7 ± 3,9	11574 ± 1976	463,0 ± 79,1	4
5,0	38,3 ± 0,7	7534 ± 138,7	753,4 ± 13,9	10
10,0	42,4 ± 0,7	4182 ± 69,2	836,4 ± 13,8	20
20,0	47,8 ± 0,5	2344 ± 27,1	937,7 ± 10,8	40
30,0	50,7 ± 0,7	1663 ± 22,5	997,7 ± 13,8	60
40,0	50,6 ± 0,2	1243 ± 5,0	994,2 ± 3,9	80
50,0	46,8 ± 0,3	919,1 ± 6,9	919,1 ± 6,9	100
40,0	38,5 ± 0,2	947,9 ± 6,5	758,3 ± 5,1	80
30,0	33,5 ± 0,5	1098 ± 18,0	659,0 ± 10,8	60
20,0	29,1 ± 0,6	1430 ± 32,2	571,8 ± 12,8	40
10,0	25,7 ± 3,0	2523 ± 300,7	504,6 ± 60,0	20
5,0	19,2 ± 2,0	3773 ± 393,8	377,3 ± 39,4	10
2,0	17,3 ± 0,9	8471 ± 443,6	338,8 ± 17,7	4

TABLA XLVII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	34,0 ± 3,0	33402 ± 2952	668,0 ± 59,0	4
1,5	35,2 ± 10,5	23075 ± 6913	692,3 ± 207,4	10
2,5	37,0 ± 13,9	14552 ± 5449	727,8 ± 272,7	20
5,0	56,1 ± 18,3	11023 ± 3604	1102 ± 360,3	40
10,0	77,2 ± 4,6	7587 ± 452,3	1517 ± 90,0	60
15,0	36,2 ± 6,2	2371 ± 404,6	711,3 ± 121,4	80
20,0	17,9 ± 5,4	877,7 ± 265,8	351,0 ± 106,3	100
15,0	14,4 ± 2,9	940,9 ± 189,4	282,3 ± 56,9	80
10,0	20,4 ± 10,4	2004 ± 1022	400,8 ± 204,6	60
5,0	53,0 ± 10,9	10407 ± 2151	1041 ± 215,0	40
2,5	32,9 ± 3,2	12915 ± 1259	645,8 ± 62,9	20
1,5	20,0 ± 1,8	13077 ± 1217	392,3 ± 36,5	10
1,0	18,0 ± 7,3	17716 ± 7226	354,3 ± 144,5	4

FIGURA 40

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

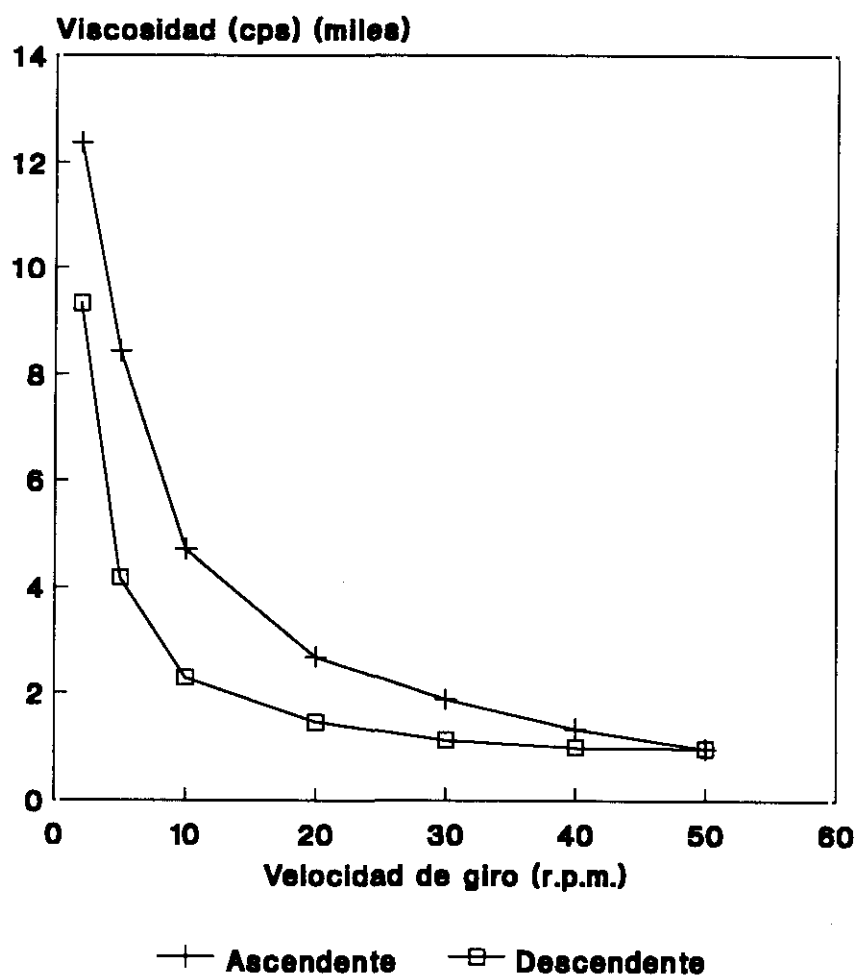


FIGURA 41

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35°C .

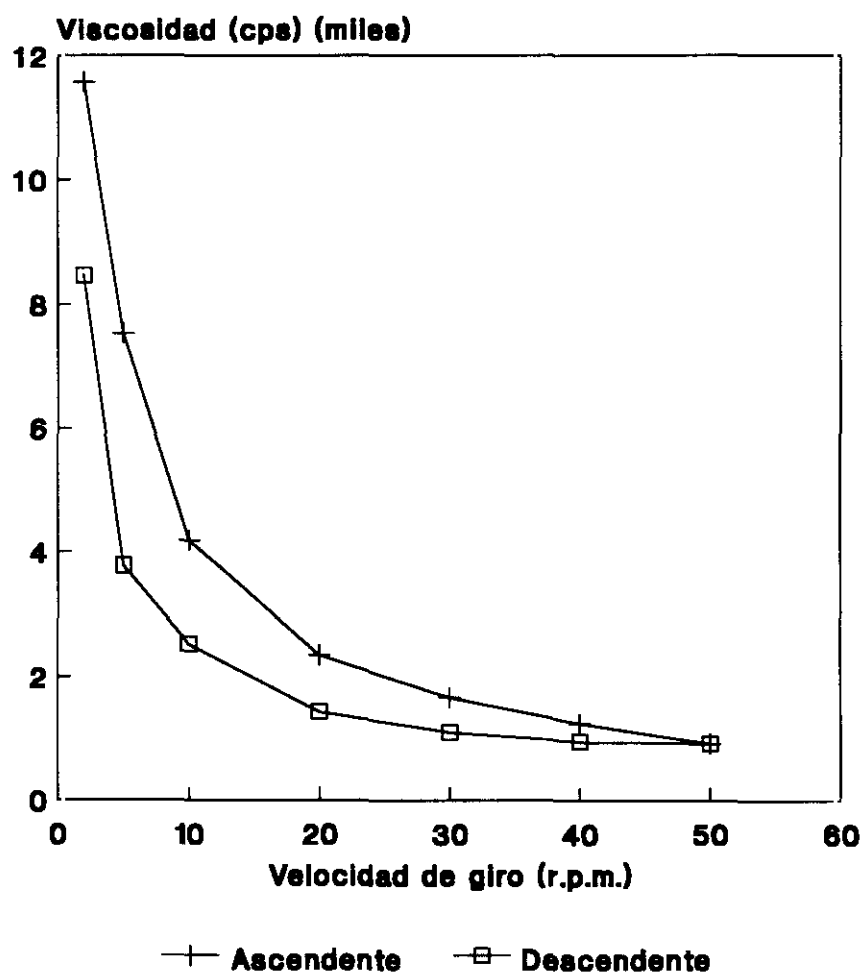
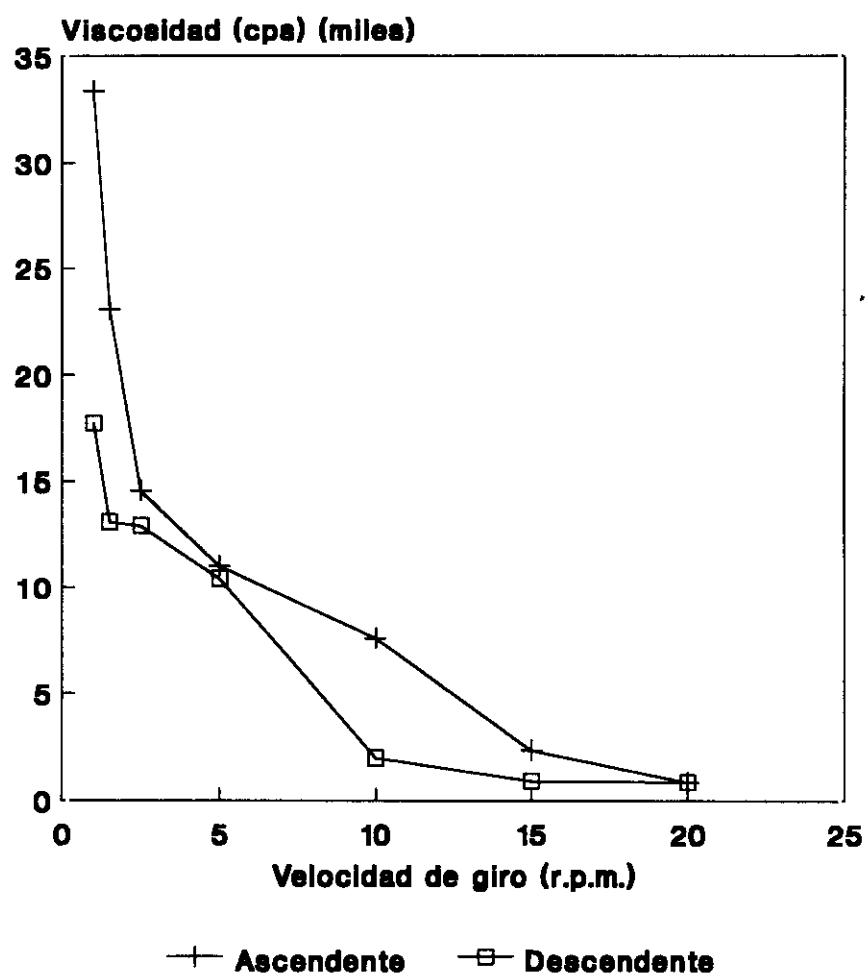


FIGURA 42

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en todas las experiencias fue el CP-41.

Los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente, se presentan en la tabla XLIV y en la figura 39 se expone el reograma correspondiente. La torsión, así como la fuerza y velocidad de deformación presentan valores máximos a la velocidad de giro de 120 r.p.m. y la viscosidad correspondiente es de 640 cps. El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,10.

En las tablas XLV, XLVI y XLVII se exponen los valores medios obtenidos en las muestras de la Formulación II almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. En las figuras 40, 41 y 42 se representan los reogramas correspondientes a los datos experimentales.

A temperatura ambiente, a la velocidad de giro de 30 r.p.m. la torsión es máxima y la viscosidad es de 1.882 cps; a 35° C se observa una disminución en la viscosidad con un valor de 1.663 cps. A 45° C, el valor de máxima torsión se obtuvo a una velocidad de rotación inferior y la viscosidad fue de 7.587 cps a 10 r.p.m.

A temperatura ambiente y 35° C, el comportamiento corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, tixotrópicos con un señalado lazo de histéresis y un índice de tixotropía medio de 1,6 y 1,34 respectivamente. Las muestras almacenadas a 45° C sufren un cambio reológico según se aprecia en el reograma obtenido a esta temperatura de estudio, aunque el comportamiento continúa siendo el de un fluido pseudoplástico con un índice tixotrópico medio de 1,64.

El comportamiento reológico del vehículo de la formulación se ajusta a la ecuación de Bingham por presentar una zona de retardo inicial, pero sobrepasado

el valor de ruptura se ajusta al modelo matemático de Power Law. Las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C se ajustan a la ecuación de Power Law.

7.2.2.6 Granulometría

Conclusión parcial

El ketoprofeno se hallaba disuelto en el vehículo de la formulación, por lo que no fue posible realizar el estudio del tamaño de partícula.

7.2.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA XLVIII

Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS						
	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	1,8 \pm 0,2	2,0 \pm 0,4	1,7 \pm 0,0	1,6 \pm 0,0	-	1,9 \pm 0,1	1,6 \pm 0,0
30	4,1 \pm 0,2	4,4 \pm 0,5	4,2 \pm 0,1	4,1 \pm 0,0	-	4,3 \pm 0,2	3,9 \pm 0,0
45	6,9 \pm 0,3	7,3 \pm 0,7	7,3 \pm 0,1	7,0 \pm 0,1	-	7,5 \pm 0,3	6,8 \pm 0,1
60	10,1 \pm 0,4	10,7 \pm 1,0	11,0 \pm 0,2	10,4 \pm 0,2	-	11,1 \pm 0,5	10,3 \pm 0,2
75	13,7 \pm 0,6	14,4 \pm 1,1	15,3 \pm 0,2	14,3 \pm 0,2	-	15,1 \pm 0,8	14,2 \pm 0,2
90	17,7 \pm 0,6	18,6 \pm 1,4	19,9 \pm 0,3	18,6 \pm 0,3	-	19,6 \pm 1,0	18,6 \pm 0,3
105	21,9 \pm 0,7	23,1 \pm 1,7	24,7 \pm 0,5	23,1 \pm 0,4	-	24,4 \pm 1,1	23,3 \pm 0,3
120	26,5 \pm 0,7	28,0 \pm 1,9	29,9 \pm 0,5	28,0 \pm 0,4	-	29,5 \pm 1,3	28,7 \pm 0,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO							
a	- 3,12	-3,21	- 4,07	- 3,65	-	- 3,70	- 4,03
b	0,24	0,25	0,27	0,25	-	0,26	0,26
r	0,994	0,994	0,994	0,994	-	0,994	0,992
ORDEN UNO							
a	1,90	2,07	1,85	1,79	-	1,99	1,70
b	0,24	0,02	0,02	0,02	-	0,02	0,02
r	0,994	0,971	0,965	0,964	-	0,967	0,966
HIGUCHI							
a	- 14,67	- 15,31	- 17,31	- 15,97	-	- 16,63	- 16,58
b	3,49	3,66	4,00	3,72	-	3,90	3,80
r	0,971	0,970	0,969	0,970	-	0,970	0,966

TABLA XLIX

Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS					
	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	0,4 ± 0,0	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	-	-	1,6 ± 0,0
30	1,4 ± 0,0	3,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2	-	-	4,1 ± 0,0
45	3,1 ± 0,0	6,0 ± 0,3	6,3 ± 0,2	-	-	7,3 ± 0,1
60	5,3 ± 0,0	9,2 ± 0,5	9,3 ± 0,3	-	-	10,9 ± 0,2
75	8,0 ± 0,1	12,9 ± 0,7	12,8 ± 0,4	-	-	15,0 ± 0,2
90	11,0 ± 0,1	16,9 ± 0,9	16,6 ± 0,4	-	-	19,6 ± 0,3
105	14,2 ± 0,1	21,2 ± 1,0	20,8 ± 0,5	-	-	24,5 ± 0,4
120	17,8 ± 0,1	25,8 ± 1,1	25,2 ± 0,6	-	-	29,8 ± 0,4

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO						
a	- 3,70	- 3,75	- 3,32	-	-	- 4,07
b	0,17	0,23	0,23	-	-	0,27
r	0,987	0,993	0,994	-	-	0,994
ORDEN UNO						
a	0,48	1,48	1,62	-	-	1,79
b	0,03	0,03	0,02	-	-	0,02
r	0,953	0,967	0,967	-	-	0,963
HIGUCHI						
a	- 11,76	- 15,16	- 14,40	-	-	- 17,19
b	2,46	3,45	3,35	-	-	3,96
r	0,956	0,967	0,969	-	-	0,969

TABLA L

Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS					
	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	0,9 ± 0,1	-	1,2 ± 0,0	-	1,5 ± 0,4	0,6 ± 0,1
30	2,3 ± 0,0	-	2,8 ± 0,1	-	3,6 ± 0,8	1,7 ± 0,0
45	4,1 ± 0,0	-	4,8 ± 0,1	-	6,5 ± 1,4	3,2 ± 0,0
60	6,3 ± 0,0	-	7,4 ± 0,2	-	9,6 ± 1,7	5,1 ± 0,1
75	8,8 ± 0,0	-	10,2 ± 0,2	-	13,6 ± 2,0	7,2 ± 0,0
90	11,7 ± 0,1	-	13,2 ± 0,2	-	17,7 ± 2,2	9,5 ± 0,1
105	14,8 ± 0,2	-	16,9 ± 0,2	-	22,2 ± 2,6	12,1 ± 0,2
120	18,2 ± 0,3	-	20,9 ± 0,2	-	27,1 ± 2,9	15,0 ± 0,3

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO						
a	- 2,80	-	- 2,96	-	- 3,85	- 2,49
b	0,16	-	0,19	-	0,24	0,14
r	0,991	-	0,991	-	0,992	0,991
ORDEN UNO						
a	0,96	-	1,25	-	1,61	0,68
b	0,03	-	0,02	-	0,02	0,03
r	0,964	-	0,971	-	0,968	0,960
HIGUCHI						
a	- 10,82	-	- 12,02	-	- 15,78	- 9,15
b	2,43	-	2,75	-	3,61	2,02
r	0,964	-	0,963	-	0,966	0,964

FIGURA 43

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

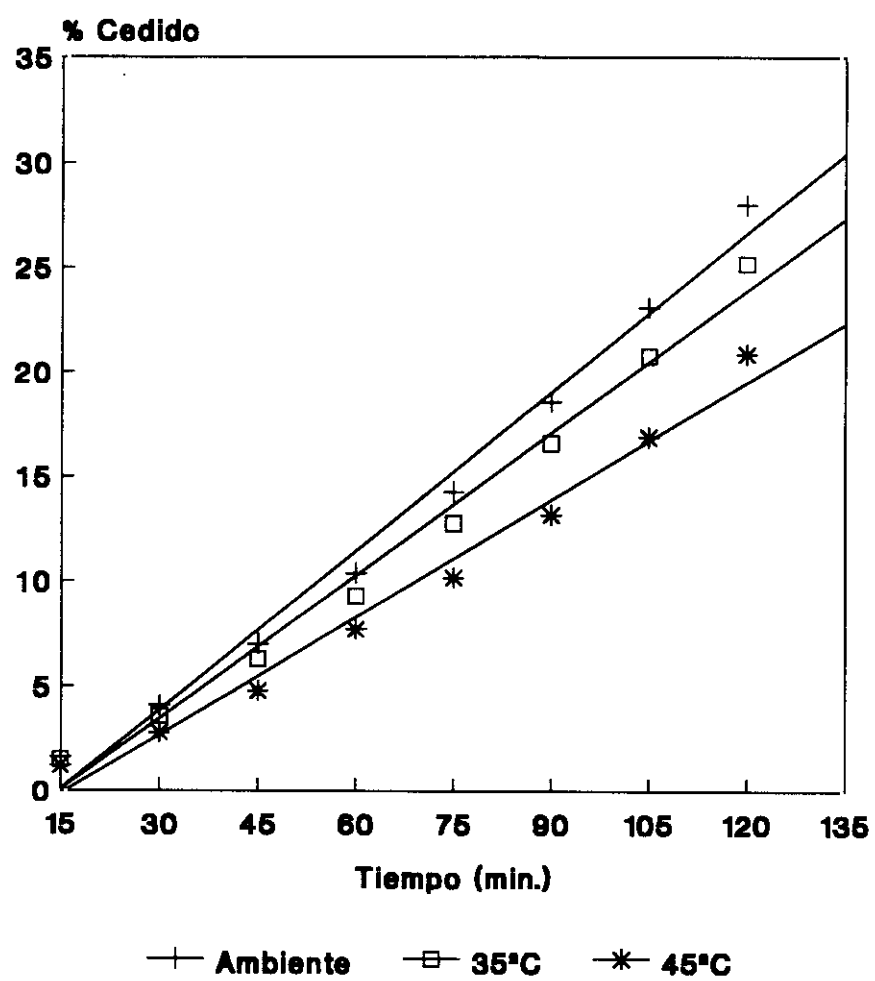
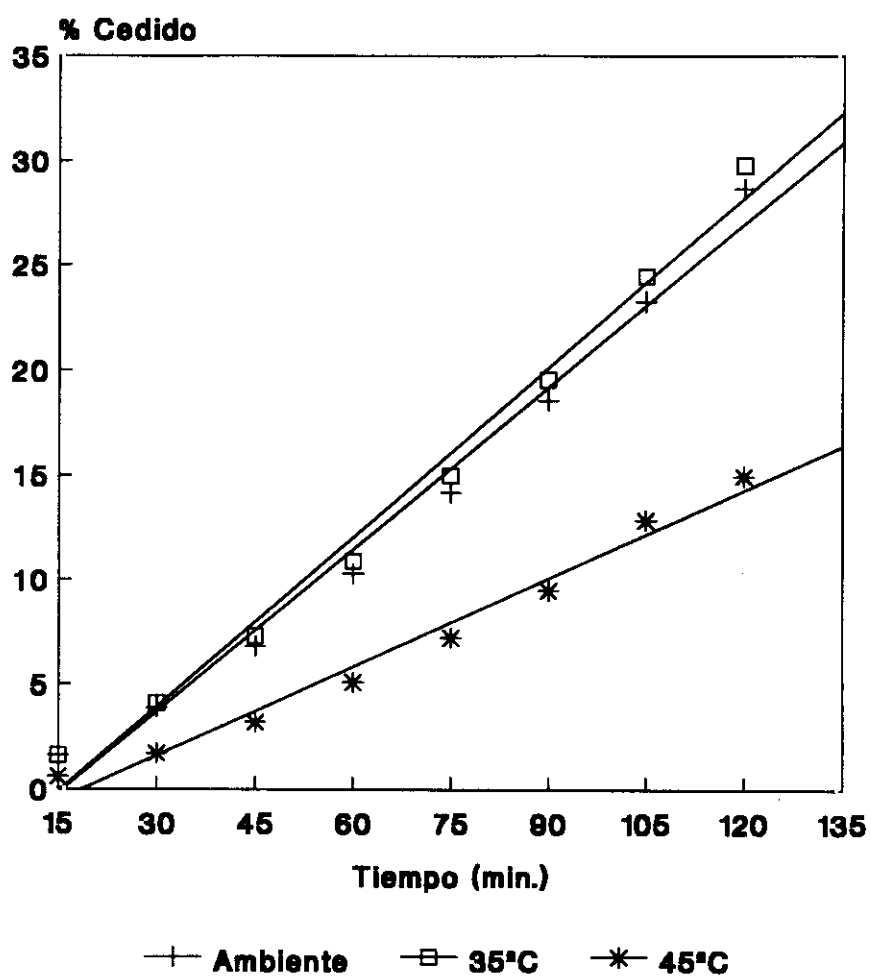


FIGURA 44

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indican diferencias significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, no se observaron diferencias significativas en la cesión después de una hora. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en la cesión después de dos horas, aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Newman-Keuls se hallaron diferencias entre el valor inicial y el segundo y quinto mes. La ordenada fue significativamente diferente ($p < 0,001$),

aplicada la prueba de Newman-Keuls no se apreciaron diferencias significativas entre el valor inicial y en el primer mes, ni entre el tercer y quinto mes, ni entre el segundo y sexto mes. El valor de la pendiente también presentó diferencias significativas ($p < 0,001$).

A 35° C, se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se hallaron diferencias significativas en el valor de las variables entre el segundo y tercer mes de almacenamiento.

A 45° C, las diferencias fueron significativas para las variables de cesión después de una ($p < 0,01$) y dos horas ($p < 0,001$), valor de la ordenada y de la pendiente ($p < 0,001$). Aplicada la prueba de Newman-Keuls, no se observaron diferencias en el valor de las variables entre el primer y tercer mes; la cesión después de una hora tampoco fue significativamente diferente entre el primer y sexto mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Transcurrido un mes de almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se observan diferencias significativas ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Newman-Keuls, no se hallaron diferencias significativas en el valor de las variables entre 35° C y 45° C.

Después de tres y seis meses de almacenamiento bajo las temperaturas de estudio, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) para todas las variables. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se observaron diferencias significativas en el valor de la ordenada entre las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente y 35° C.

Conclusión parcial

En las tablas XLVIII, XLIX y L se presentan los datos de cesión libre de ketoprofeno, obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en su parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos.

A temperatura ambiente, la cesión de ketoprofeno al término de los ensayos osciló aproximadamente entre un 26% y un 29%; a 35° C, la cesión final se encontró aproximadamente en el intervalo de 17% a 29% y a la temperatura de 45° C, la cesión final se halló aproximadamente entre el 15% y 27%. Se observa una disminución en la liberación del principio activo, que está en función del aumento de la temperatura de almacenamiento. La ecuación de orden cero es la que mejor se ajusta a la cinética de liberación del principio activo incorporado en el semisólido.

La liberación del ketoprofeno desde el vehículo de la formulación, después de tres y seis meses de almacenamiento bajo las diferentes temperaturas de estudio, se representa gráficamente en las figuras 43 y 44, respectivamente. Se aprecia en las muestras sometidas a 45° C una disminución de la velocidad de liberación del principio activo al líquido receptor.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN II

- En el almacenamiento a temperatura ambiente no se detecta degradación química, por el contrario a 35° C y 45° C se observa un proceso degradativo muy lento que se ajusta a la ecuación de orden cero.
- Se observa alteración en los caracteres organolépticos durante el almacenamiento, con aparición de gotitas de exudación en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, exudación a 35° C, y aumento de la consistencia a 35° C y 45° C.
- La consistencia aumenta en función del incremento en la temperatura de almacenamiento.
La velocidad de penetración y la ordenada en el origen del ajuste logarítmico, presentaron valores semejantes a los encontrados en la Formulación I.
- La extensibilidad disminuye con el almacenamiento a elevadas temperaturas. El índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g de peso, la ordenada en el origen y la pendiente del ajuste lineal presentaron valores similares a los encontrados en la Formulación I.
- La fluidez del vehículo de la formulación aumenta después de un mes de almacenamiento a 45° C.
- El comportamiento reológico finalizado el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C, corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos y tixotrópicos, que se ajustan a la ecuación de Power Law. Las muestras almacenadas a 35° C presentan una menor viscosidad aparente, y las muestras sometidas a 45° C sufren alteración reológica.

- El ketoprofeno se encuentra disuelto en el vehículo de la formulación, por lo que no pudo realizarse el ensayo del tamaño de partícula.
- Se comprueba una disminución en la velocidad de cesión libre del ketoprofeno, en función del incremento en la temperatura de almacenamiento. El mejor ajuste se obtiene con el modelo cinético de orden cero.

7.3 Formulación III

7.3.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA LI

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,680	0,689	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,683	0,686	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,689	0,688	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,729	0,704	2,7	2,6	2,6 (104) \pm 0,1
2	21 - 25	0,670	0,688	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,675	0,689	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,630	0,639	2,3	2,4	2,3 (92,0) \pm 0,1
3	21 - 25	0,672	0,674	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,672	0,675	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,578	0,587	2,1	2,2	2,1 (84,0) \pm 0,1
4	21 - 25	0,650	0,649	2,4	2,4	2,4 (96,0) \pm 0,0
	35	0,648	0,641	2,4	2,4	2,4 (96,0) \pm 0,0
	45	0,559	0,568	2,1	2,1	2,1 (84,0) \pm 0,0
5	21 - 25	0,645	0,650	2,4	2,4	2,4 (96,0) \pm 0,0
	35	0,589	0,588	2,2	2,2	2,2 (88,0) \pm 0,0
	45	0,495	0,562	1,8	2,1	1,9 (76,0) \pm 0,2
6	21 - 25	0,639	0,643	2,4	2,4	2,4 (96,0) \pm 0,0
	35	0,617	0,589	2,3	2,2	2,2 (88,0) \pm 0,1
	45	0,571	0,569	2,1	2,1	2,1 (84,0) \pm 0,0

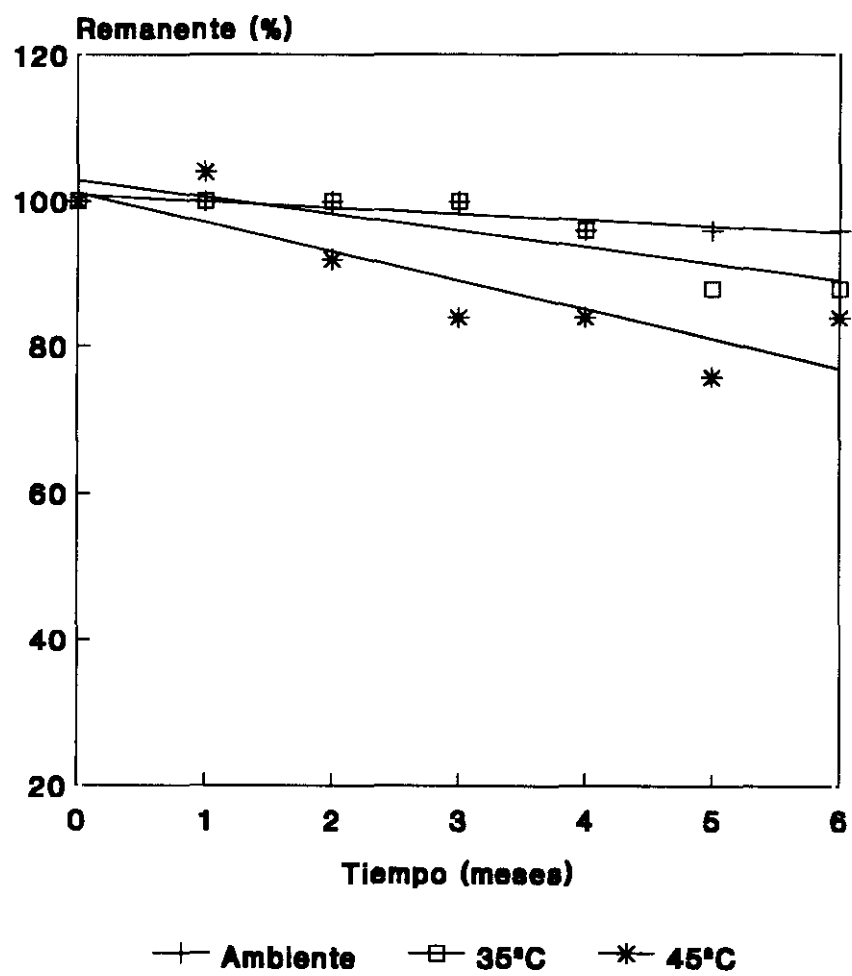
TABLA LII

Ajuste a modelos cinéticos

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	2,52	2,57	2,53
	b	- 0,02 (s = 0,00)	- 0,06 (s = 0,01)	- 0,10 (s = 0,02)
	r	- 0,866 (p = 0,05)	- 0,873 (p = 0,05)	- 0,865 (p = 0,05)
ORDEN UNO	a	2,52	2,58	2,53
	b	- 0,01 (s = 0,00)	- 0,02 (s = 0,01)	- 0,04 (s = 0,01)
	r	0,866 (p = 0,05)	0,870 (p = 0,05)	0,863 (p = 0,05)

FIGURA 45

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla LI se agrupan los datos obtenidos en la valoración de ketoprofeno en las muestras sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento. En las muestras a temperatura ambiente se detectó una pérdida del 4 % de ketoprofeno a partir del cuarto mes de almacenamiento. En las muestras a 35° C, en el cuarto mes de almacenamiento se apreció una pérdida del 4 % de principio activo y a partir del quinto mes se degradó el 15 % de ketoprofeno. A 45° C, se observó una pérdida del 8 % de ketoprofeno en el segundo mes de almacenamiento y a partir del tercer mes la degradación fue del 16 %.

Los resultados del ajuste a modelos cinéticos se presentan en la tabla LII. El proceso degradativo se ajusta al modelo cinético de orden cero como se deduce por los coeficientes de regresión. La constante de velocidad de degradación es muy baja lo cual indica un proceso degradativo bastante lento y su valor se incrementa en función de la temperatura de almacenamiento.

La figura 45 representa gráficamente los valores experimentales y el ajuste cinético. A temperatura ambiente se obtiene una recta prácticamente horizontal con una pendiente muy baja de $-0,02 \text{ meses}^{-1}$, a 35° C la recta presenta una mayor inclinación con una pendiente de $-0,06 \text{ meses}^{-1}$ y a 45° C la pendiente negativa de la recta presenta un valor de $-0,1 \text{ meses}^{-1}$.

7.3.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.3.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA LIII

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH, durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color amarillento, brillante, homogénea. Extensible, blanda, residuo oleoso. Olor característico	3,6
1	21 - 25	Gotas de exudación	4,2
	35	Menor consistencia	4,2
	45	Menor consistencia	4,1
2	21 - 25	Gotas de exudación	4,3
	35	Menor consistencia	4,1
	45	Menor consistencia	3,9
3	21 - 25	Gotas de exudación	3,9
	35	Gotas de exudación	4,3
	45	No homogénea. Color amarillo	4,0
4	21 - 25	Gotas de exudación	3,7
	35	Gotas de exudación	4,0
	45	No homogénea. Color amarillo intenso	3,8
5	21 - 25	Exudación	3,3
	35	Exudación. Color amarillo intenso	3,4
	45	No homogénea. Color amarillo intenso	3,5
6	21 - 25	Exudación	3,2
	35	Exudación. Color amarillo intenso	3,3
	45	No homogénea. Color amarillo intenso	3,4

Conclusión parcial

En la tabla LIII se presentan los caracteres organolépticos de la formulación durante el periodo de almacenamiento a las diferentes temperaturas de ensayo. La formulación recién preparada posee unos caracteres organolépticos aceptables y presenta una fácil aplicación. Transcurrido un mes de almacenamiento a temperatura ambiente, aparecen gotas de exudación en la superficie de la pomada. En las muestras almacenadas a 35° C, a partir del primer mes se observa una disminución en la consistencia y en el tercer mes aparecen gotas de exudación, fenómeno que se hace más patente a partir del quinto mes de almacenamiento donde también aparece un aumento de la intensidad del color amarillento de la formulación. A 45° C, en el primer mes de almacenamiento se observa una disminución en la consistencia y en el tercer mes las muestras no son homogéneas y el color amarillento de la formulación aumenta de intensidad.

7.3.2.2 Penetrometría

TABLA LIV

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (21° C)	ALMACENADO A 35° C (22° C)	ALMACENADO A 45° C (21° C)
5	360 ± 1,6	388 ± 1,9	379 ± 1,9
7	368 ± 1,9	395 ± 0,8	382 ± 1,1
10	376 ± 1,6	398 ± 0,8	387 ± 1,1
15	385 ± 1,3	399 ± 1,1	398 ± 1,1
30	391 ± 0,8	405 ± 1,3	407 ± 1,3
60	397 ± 0,7	409 ± 1,3	412 ± 1,3
120	401 ± 1,3	415 ± 1,3	416 ± 1,2

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	346,59	379,09	361,61
b	0,03	0,02	0,03
r	0,960	0,983	0,974
LOGARÍTMICO			
a	345,10	378,49	360,10
b	12,58	7,65	12,48
r	0,964	0,985	0,976

FIGURA 46

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

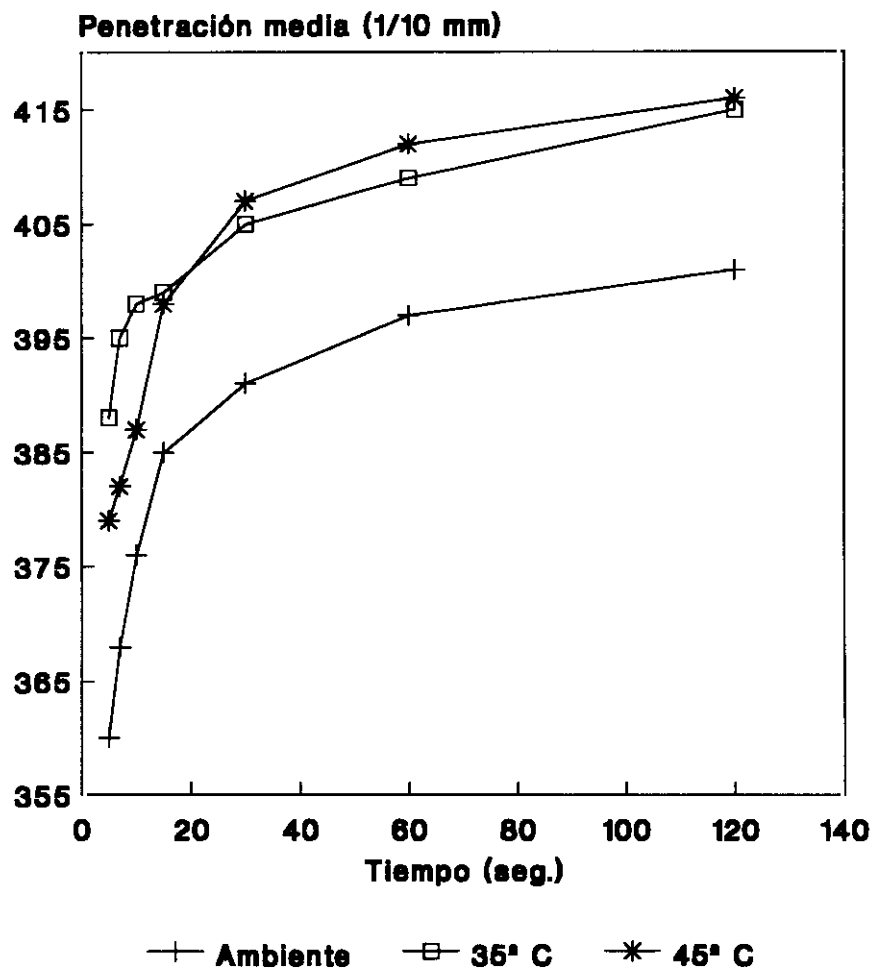


FIGURA 47

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

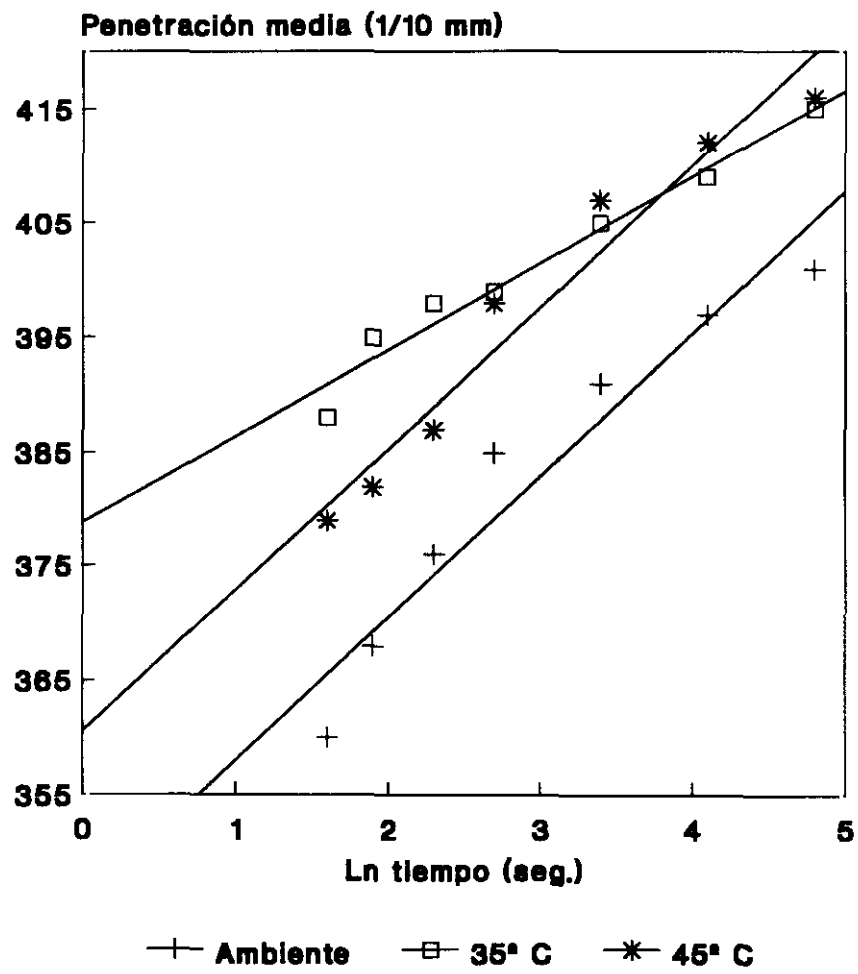


TABLA LV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (21° C)	MES 1 (24° C)	MES 2 (21° C)	MES 3 (27° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
5	278 ± 2,3	293 ± 1,9	282 ± 1,9	305 ± 1,9	-	-	-
7	279 ± 2,3	294 ± 1,9	283 ± 1,9	306 ± 1,9	-	-	-
10	280 ± 2,3	295 ± 1,3	284 ± 1,9	307 ± 1,9	-	-	-
15	281 ± 1,8	296 ± 1,3	285 ± 1,9	308 ± 1,9	-	-	-
30	283 ± 1,6	297 ± 0,8	286 ± 1,8	310 ± 1,5	-	-	-
60	285 ± 1,3	299 ± 0,8	288 ± 2,0	312 ± 1,5	-	-	-
120	286 ± 1,1	300 ± 0,5	290 ± 1,9	313 ± 1,5	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	274,08	289,84	278,35	301,07	-	-	-
b	0,01	0,01	0,01	0,01	-	-	-
r	0,996	0,995	0,996	0,996	-	-	-
LOGARÍTMICO							
a	273,98	289,77	278,26	300,98	-	-	-
b	2,60	2,19	2,41	2,60	-	-	-
r	0,996	0,995	0,996	0,996	-	-	-

FIGURA 48

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada a temperatura ambiente.

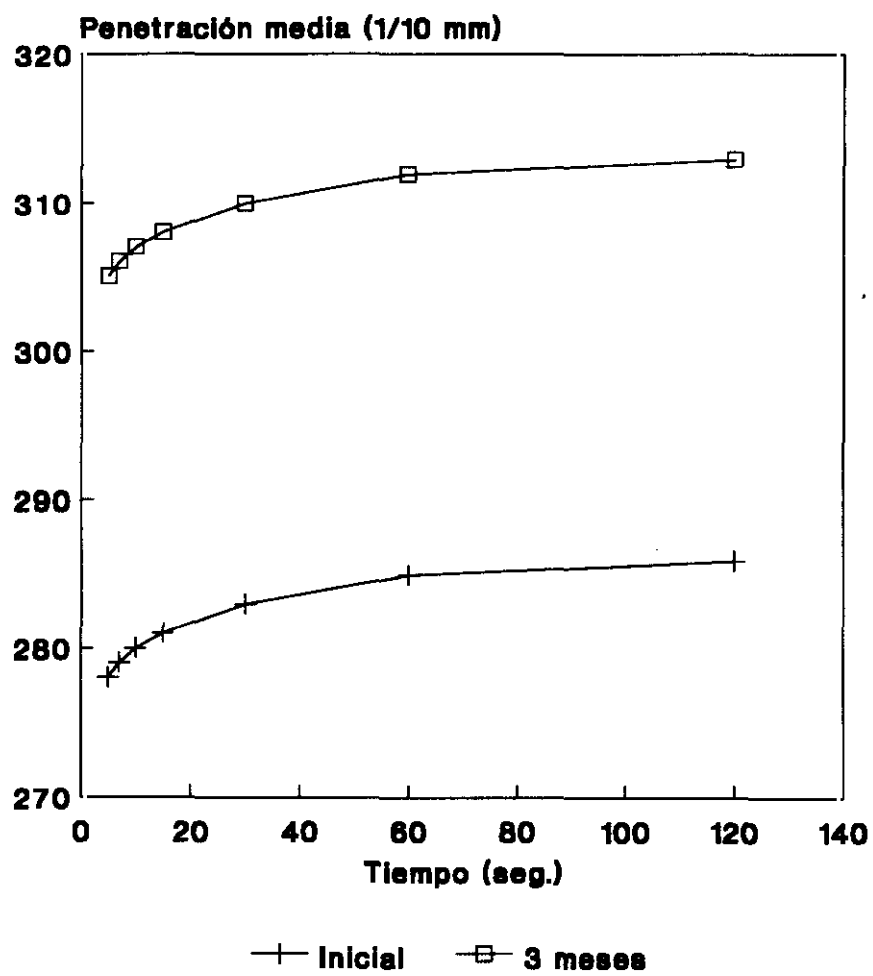
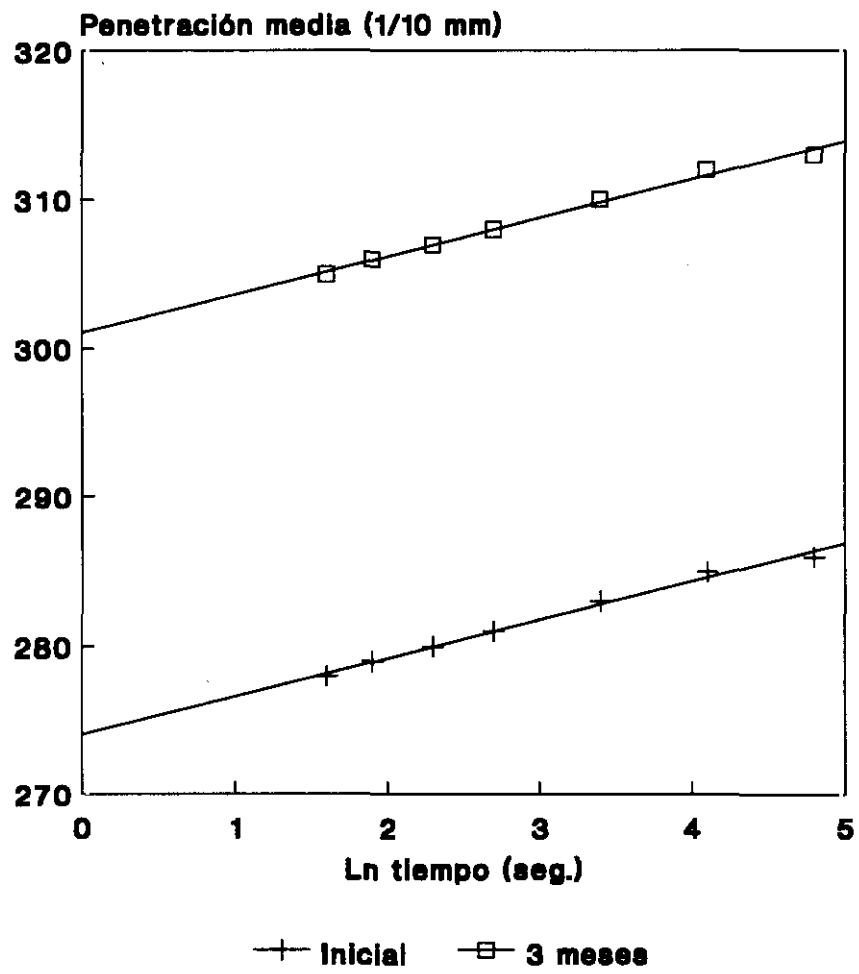


FIGURA 49

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada a temperatura ambiente.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza de un factor aplicado al periodo de almacenamiento de tres meses, en las muestras a temperatura ambiente y sobre las siguientes variables:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas, excepto para la pendiente del ajuste logarítmico.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas.

Prueba de la t de Student

Se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores de las variables en el vehículo y en la formulación con ketoprofeno a tiempo inicial.

Conclusión parcial

La tabla LIV expone los datos penetrométricos obtenidos en el vehículo de la Formulación III a las veinticuatro horas de su preparación, a un mes a 35° C y a un mes a 45° C, y en su parte inferior se agrupan los resultados del ajuste

potencial y logarítmico. Se aprecia una tendencia de disminución de la consistencia en función del aumento de temperatura, con un incremento final de 15 décimas de milímetro en los valores de penetración de las muestras a 45° C. Como puede observarse en las figuras 46 y 47, el comportamiento penetrométrico es el mismo a temperatura ambiente y a 45° C con la obtención de rectas paralelas en la representación gráfica del ajuste logarítmico. A 35° C, transcurridos los primeros segundos del ensayo, la penetrometría es similar a la obtenida en las muestras sometidas a otras temperaturas, como puede observarse en la figura que representa los datos experimentales.

La tabla LV reúne los datos penetrométricos obtenidos en las muestras almacenadas a temperatura ambiente durante un periodo de tres meses y en su parte inferior se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa una disminución de la consistencia durante el almacenamiento aunque se mantiene el comportamiento penetrométrico y la velocidad de penetración, como se desprende de las figuras 48 y 49, rectas paralelas que corresponden al ajuste logarítmico de los datos experimentales obtenidos a tiempo inicial y a los tres meses de almacenamiento.

A temperatura ambiente, a partir del tercer mes de almacenamiento apareció exudación por lo que no se continuó con el ensayo penetrométrico. En el primer mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, disminuyó drásticamente la consistencia de las muestras por lo que tampoco pudo realizarse el ensayo penetrométrico.

7.3.2.3 Extensometría

TABLA LVI

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (21° C)	ALMACENADO A 35° C (22° C)	ALMACENADO A 45° C (21° C)
28 (P)	251 ± 11	277 ± 16	277 ± 16
50 + P	471 ± 33	519 ± 39	491 ± 31
100 + P	633 ± 24	685 ± 81	642 ± 29
200 + P	825 ± 55	908 ± 69	845 ± 69
300 + P	1013 ± 76	1071 ± 89	1035 ± 78

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	39,64	45,84	47,81
b	0,56	0,55	0,53
r	0,998	0,998	0,999
LINEAL			
a	255,94	290,46	275,49
b	2,42	2,54	2,42
r	0,983	0,978	0,986

FIGURA 50

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

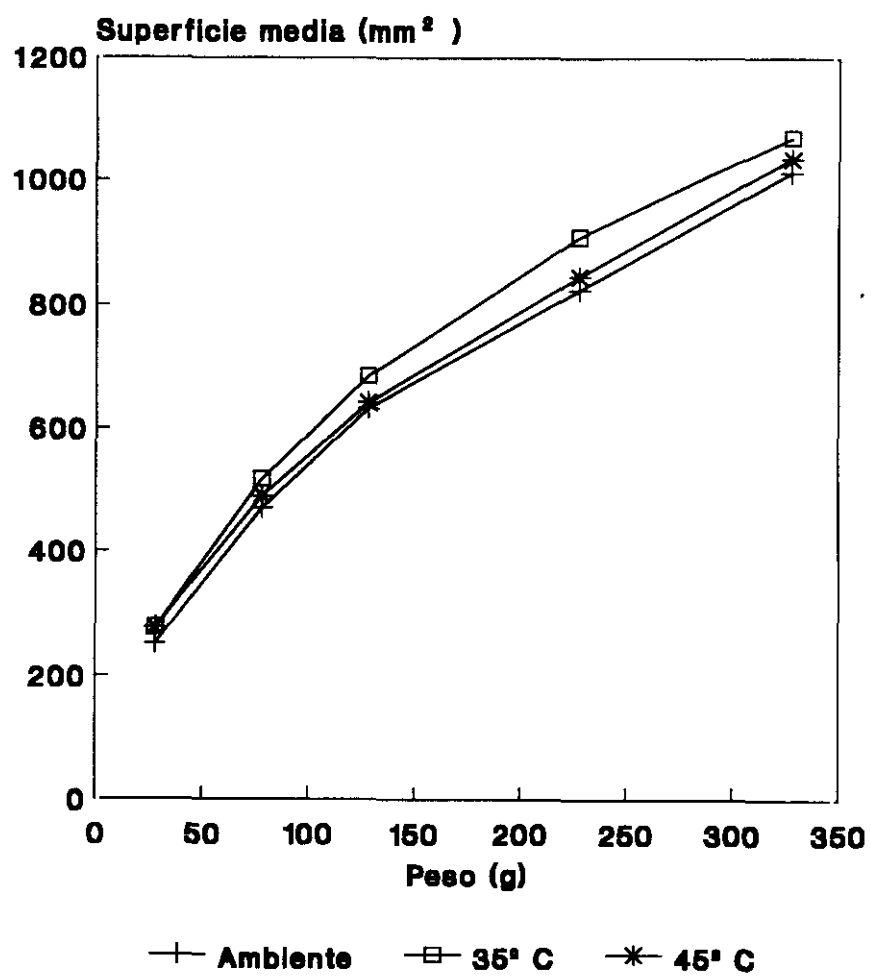


TABLA LVII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (20° C)	MES 1 (22° C)	MES 2 (21° C)	MES 3 (28°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (20° C)
28 (P)	72 ± 8	95 ± 0	95 ± 0	172 ± 10	-	-	78 ± 0
50 + P	172 ± 19	221 ± 7	206 ± 6	333 ± 17	-	-	196 ± 10
100+ P	237 ± 11	298 ± 15	292 ± 13	441 ± 16	-	-	254 ± 0
200 + P	346 ± 30	404 ± 23	408 ± 9	611 ± 9	-	-	366 ± 18
300 + P	453 ± 51	518 ± 26	490 ± 0	745 ± 13	-	-	464 ± 25

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	6,54	10,58	10,64	24,31	-	-	7,93
b	0,73	0,68	0,67	0,59	-	-	0,71
r	0,998	0,995	0,997	0,999	-	-	0,994
LINEAL							
a	63,21	96,68	95,88	198,75	-	-	78,54
b	1,22	1,34	1,28	1,85	-	-	1,22
r	0,993	0,985	0,982	0,987	-	-	0,987

TABLA LVIII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm^2) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (22° C)	MES 2 (21° C)	MES 3 (28°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
28 (P)	186 \pm 10	126 \pm 15	551 \pm 20	-	-	-
50 + P	373 \pm 9	257 \pm 15	902 \pm 22	-	-	-
100 + P	479 \pm 25	333 \pm 27	1182 \pm 16	-	-	-
200 + P	647 \pm 30	479 \pm 37	1720 \pm 32	-	-	-
300 + P	799 \pm 40	624 \pm 33	1963 \pm 0	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	27,60	15,39	92,75	-	-	-
b	0,58	0,64	0,53	-	-	-
r	0,998	0,999	0,998	-	-	-
LINEAL						
a	189,93	111,98	515,42	-	-	-
b	1,94	1,60	4,74	-	-	-
r	0,984	0,994	0,985	-	-	-

TABLA LIX

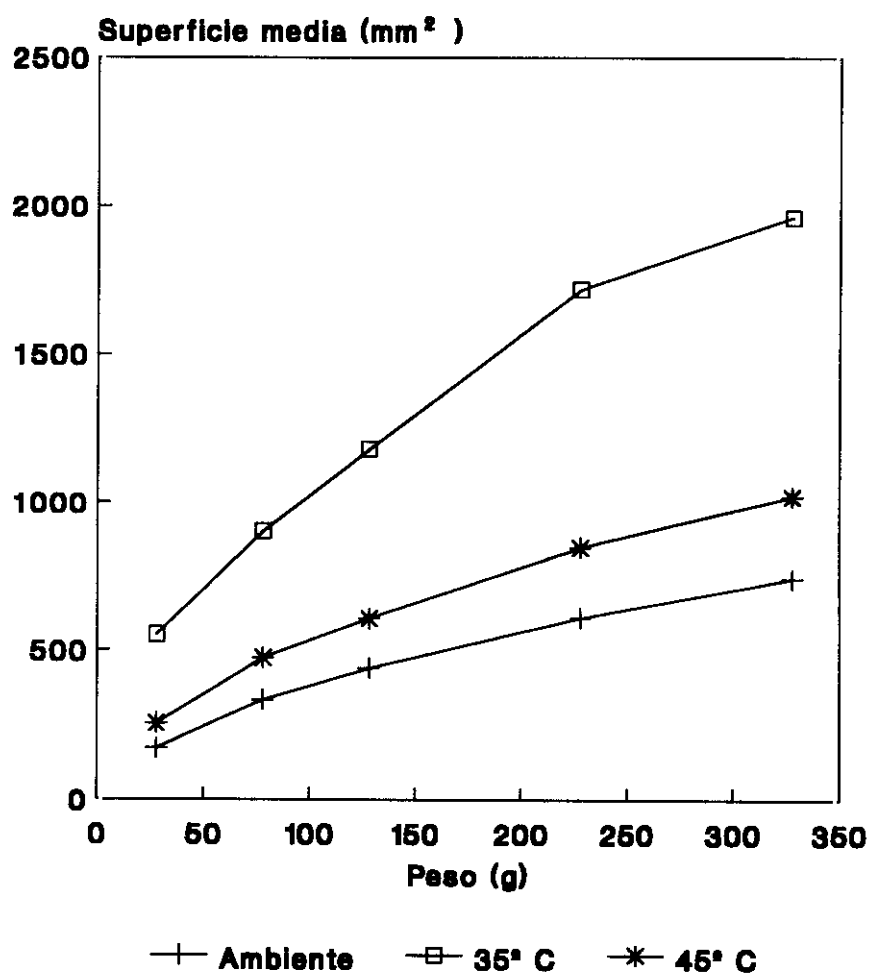
Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (20° C)	MES 2 (21° C)	MES 3 (28°C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
28 (P)	113 ± 0	126 ± 5	254 ± 0	-	-	-
50 + P	240 ± 0	266 ± 15	475 ± 21	-	-	-
100 + P	317 ± 7	359 ± 18	607 ± 32	-	-	-
200 + P	448 ± 15	506 ± 21	850 ± 53	-	-	-
300 + P	559 ± 18	620 ± 24	1024 ± 61	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	13,71	15,32	39,37	-	-	-
b	0,64	0,64	0,56	-	-	-
r	0,998	0,998	0,999	-	-	-
LINEAL						
a	109,38	124,26	249,27	-	-	-
b	1,43	1,59	2,49	-	-	-
r	0,988	0,986	0,987	-	-	-

FIGURA 51

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza se realizó sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores periodo de almacenamiento y temperatura afectaron significativamente ($p < 0,01$) a los valores de las variables cuantitativas en estudio y presentaron interacción significativa.

Debido a la interacción significativa entre los factores de influencia, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se expone:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno y tres meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g de peso no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el sexto mes, ni entre el primer y segundo mes de almacenamiento; el índice de extensibilidad no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el

sexto mes, ni entre el primer, segundo y sexto mes; la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente no fueron significativamente diferentes entre su valor inicial, en el primer, segundo y sexto mes; y la ordenada no presentó diferencias significativas entre el primer y segundo mes.

A 35° C, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, se confirmó que todas las diferencias eran significativas.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el valor de todas las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 300 g, el índice de extensibilidad y el valor de la pendiente no presentaron diferencias significativas entre el primer y segundo mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno y tres meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el primer mes de almacenamiento, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas en el valor de la pendiente y en la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, entre las muestras a temperatura ambiente y 45° C.

En el tercer mes de almacenamiento, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas. Aplicada la prueba de Scheffé, las diferencias encontradas también fueron significativas.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

No se encontraron diferencias significativas para las variables estudiadas.

Prueba de la t de Student

Evaluación de las posibles diferencias entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio.

Conclusión parcial

Los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la Formulación III, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se presentan en la tabla LVI y en la parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y lineal. La extensibilidad aumenta ligeramente a temperaturas elevadas de almacenamiento.

En la figura 50 se representan los datos extensométricos obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de estudio. El comportamiento extensométrico se mantiene a 35° C y 45° C, con la obtención de gráficos similares.

En la tabla LVII se presentan los datos obtenidos a temperatura ambiente durante los seis meses de almacenamiento y en las tablas LVIII y LIX se agrupan los datos extensométricos obtenidos a 35° C y 45° C respectivamente, durante tres meses de almacenamiento. En la parte inferior de estas tablas, se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El valor del índice de extensibilidad se encontró aproximadamente entre 300 mm² y 600 mm² en las muestras sometidas a temperatura ambiente, entre 400 mm² y 1700 mm² en las muestras almacenadas a 35° C y entre 400 mm² y 800 mm² en las muestras situadas a 45° C.

A 35° C y 45° C, no se realizó el ensayo extensométrico a partir del tercer mes

de almacenamiento debido a la falta de homogeneidad en las muestras.

En la figura 51 se representan gráficamente los datos extensométricos obtenidos a los tres meses de almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. Se observa que a elevadas temperaturas aumenta la extensibilidad de la formulación, a 35° C el incremento es drástico y se altera el comportamiento extensométrico.

7.3.2.4 Deslizometría

TABLA LX

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (23° C)				Ángulo 30° (22° C)				Ángulo 40° (23° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	3 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	-	1 ± 0	1 ± 0	-	-	1 ± 0	-	-	-
2	8 ± 0	3 ± 0	-	-	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
3	13 ± 1	6 ± 1	-	-	4 ± 1	3 ± 0	-	-	-	-	-	-
4	19 ± 1	8 ± 1	-	-	8 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
5	25 ± 1	11 ± 1	8 ± 1	-	10 ± 0	5 ± 1	-	-	5 ± 1	-	-	-
6	30 ± 2	13 ± 1	-	-	12 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
7	36 ± 2	15 ± 1	-	-	14 ± 0	7 ± 1	-	-	-	-	-	-
8	42 ± 1	17 ± 1	12 ± 1	-	16 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
9	48 ± 2	20 ± 2	14 ± 1	-	18 ± 1	8 ± 1	-	-	9 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-3,36	-1,30	-0,41	-	-1,36	0,30	-	-	0,00	-	-	-
b	5,65	2,35	1,59	-	2,18	0,90	-	-	1,00	-	-	-
r	0,999	0,999	0,998	-	0,996	0,994	-	-	1,000	-	-	-

TABLA LXI

Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (23° C)				Ángulo 30° (23° C)				Ángulo 40° (23° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	1 ± 0	1 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4 ± 0	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6 ± 1	6 ± 1	3 ± 0	-	1 ± 0	-	-	-	1 ± 0	-	-	-
4	9 ± 1	8 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	13 ± 1	11 ± 1	4 ± 1	-	3 ± 0	-	-	-	2 ± 0	-	-	-
6	15 ± 1	14 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	19 ± 1	16 ± 1	6 ± 1	-	5 ± 0	-	-	-	3 ± 1	-	-	-
8	21 ± 1	20 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	25 ± 1	23 ± 2	7 ± 1	-	6 ± 0	-	-	-	5 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-2,47	-2,42	0,80	-	-1,35	-	-	-	-1,15	-	-	-
b	2,98	2,75	0,70	-	0,85	-	-	-	0,65	-	-	-
r	0,998	0,997	0,990	-	0,990	-	-	-	0,983	-	-	-

TABLA LXII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (22° C)				Ángulo 30° (23° C)				Ángulo 40° (--° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	1 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	7 ± 1	4 ± 1	-	-	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
4	10 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	13 ± 1	6 ± 1	-	-	5 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
6	16 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	19 ± 1	9 ± 1	-	-	7 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
8	23 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	26 ± 1	11 ± 0	-	-	9 ± 0	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-2,36	0,60	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-
b	3,12	1,20	-	-	1,00	-	-	-	-	-	-	-
r	0,999	0,965	-	-	1,000	-	-	-	-	-	-	-

FIGURA 52

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

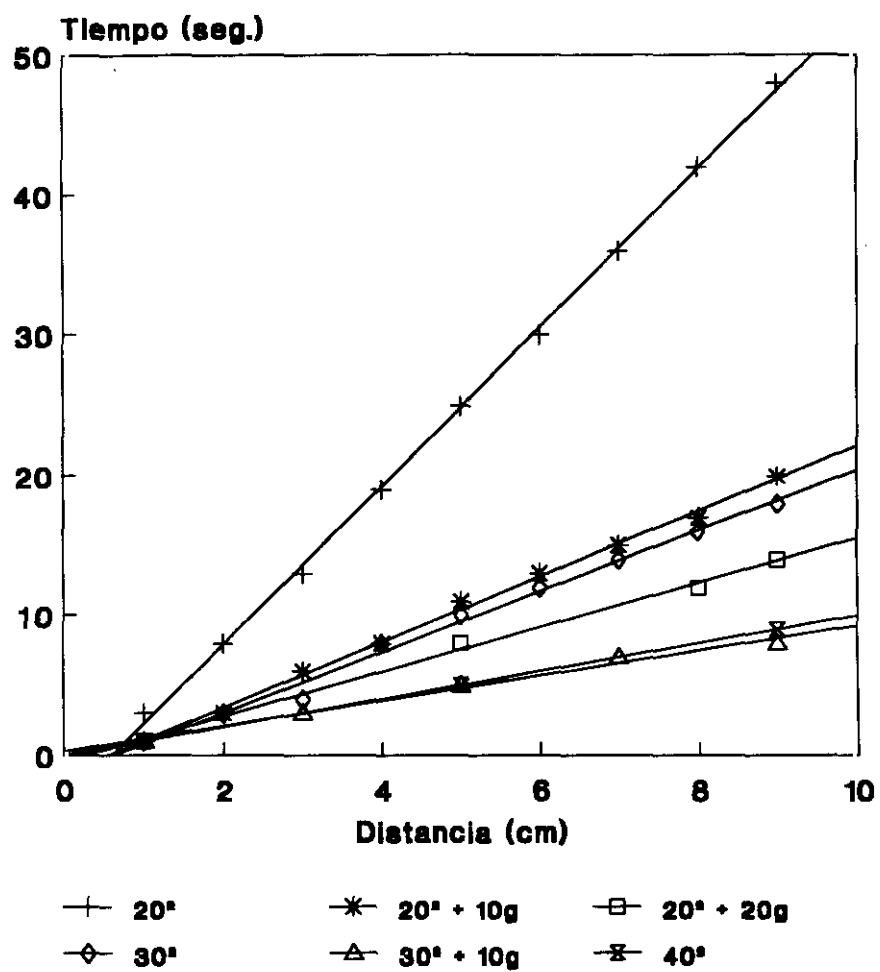


FIGURA 53

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

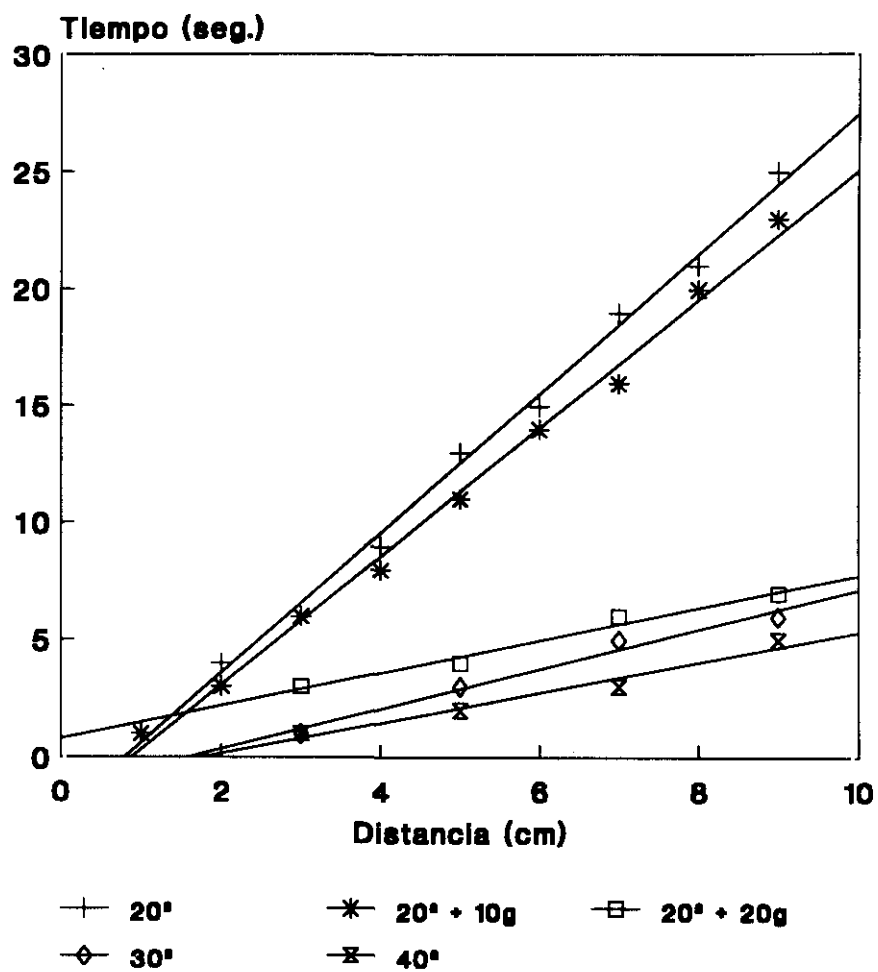
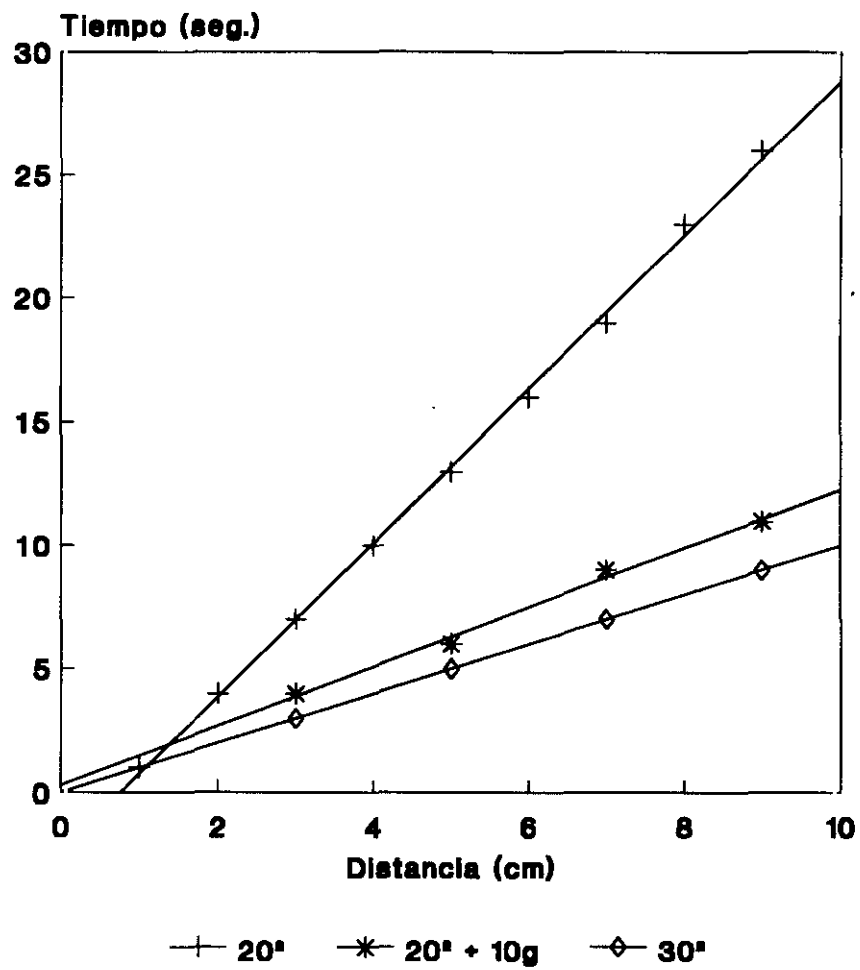


FIGURA 54

Representación gráfica de los datos deslizométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

La tabla LX expone los datos deslizadorios obtenidos en el vehículo de la formulación después de 24 horas desde su preparación, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y con pesos añadidos de 10 g y 20 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g y con un ángulo de 40° sin sobrecargas.

En la tabla LXI se presentan las medidas deslizadorias después de un mes a 35° C, con un ángulo de inclinación de 20° sin sobrecarga y con pesos de 10 g y 20 g, y con ángulos de 30° y 40° sin sobrecarga adicional.

Los datos deslizadorios obtenidos después de un mes a 45° C, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y con 10 g de peso, y con un ángulo de 30° sin sobrecarga adicional, se reúnen en la tabla LXII.

En la parte inferior de estas tablas se presentan los resultados del ajuste lineal de los datos.

El proceso de deslizamiento se inicia con ángulos de 20°, 30° y 40° sin aplicación de sobrecarga adicional y la velocidad de deslizamiento se incrementa con el almacenamiento a elevadas temperaturas.

En las figuras 52, 53 y 54 se representan gráficamente los datos experimentales obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C. Se observa un aumento de la fluidez del vehículo que está en función de la temperatura de almacenamiento.

7.3.2.5 Viscosimetría

TABLA LXIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	29,5 ± 1,9	4634 ± 307,3	4634 ± 307,3	100
100,0	37,7 ± 2,5	2962 ± 194,1	5924 ± 388,2	200
120,0	36,9 ± 2,6	2418 ± 173,8	5804 ± 417,1	240
150,0	38,8 ± 2,5	2034 ± 133,8	6102 ± 401,9	300
200,0	43,5 ± 2,7	1712 ± 106,6	6847 ± 427,4	400
225,0	44,6 ± 2,5	1560 ± 89,3	7020 ± 402,2	450
250,0	46,0 ± 2,5	1449 ± 77,1	7245 ± 386,2	500
225,0	41,5 ± 2,3	1451 ± 79,0	6532 ± 354,0	450
200,0	38,0 ± 1,1	1502 ± 41,1	6008 ± 165,6	400
150,0	30,9 ± 1,1	1620 ± 59,4	4860 ± 179,1	300
120,0	25,7 ± 0,9	1687 ± 58,7	4047 ± 140,8	240
100,0	22,2 ± 0,7	1743 ± 53,5	3486 ± 106,8	200
50,0	14,0 ± 0,4	2197 ± 63,7	2197 ± 63,7	100

FIGURA 55

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

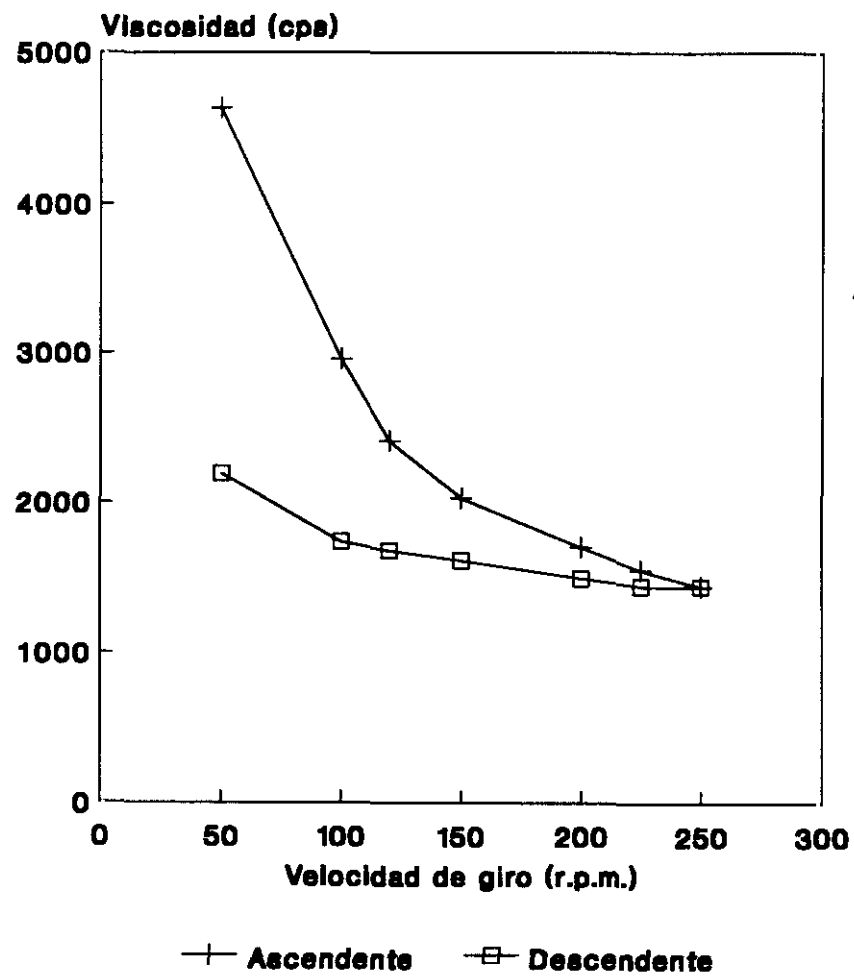


TABLA LXIV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (Dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,1	27,6 ± 1,3	271634 ± 12629	543,3 ± 25,2	0,2
0,2	37,5 ± 1,3	184445 ± 6685	737,8 ± 26,7	0,4
0,3	30,7 ± 1,6	100478 ± 5240	602,9 ± 31,4	0,6
0,4	25,1 ± 0,8	61728 ± 2089	493,8 ± 16,7	0,8
0,5	21,1 ± 1,9	41457 ± 3681	414,6 ± 36,8	1,0
0,6	20,7 ± 1,3	33975 ± 2225	407,7 ± 26,7	1,2
0,5	17,9 ± 3,3	35235 ± 6461	352,3 ± 64,6	1,0
0,4	19,4 ± 1,0	47646 ± 2368	381,2 ± 19,0	0,8
0,3	18,7 ± 2,7	61182 ± 9028	367,1 ± 54,1	0,6
0,2	16,4 ± 3,1	80393 ± 15094	321,6 ± 60,3	0,4
0,1	13,7 ± 2,2	134261 ± 21798	268,5 ± 43,5	0,2

TABLA LXV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,1	31,9 ± 1,5	313386 ± 14471	626,8 ± 28,9	0,2
0,2	50,5 ± 3,8	248056 ± 18542	992,2 ± 74,2	0,4
0,3	40,2 ± 4,9	131751 ± 16157	790,5 ± 96,9	0,6
0,4	31,6 ± 3,8	77692 ± 9456	621,5 ± 75,6	0,8
0,5	25,4 ± 2,7	49840 ± 5350	498,4 ± 53,4	1,0
0,6	23,4 ± 5,2	38368 ± 8527	460,4 ± 102,3	1,2
0,5	21,7 ± 4,5	42702 ± 8877	427,0 ± 88,7	1,0
0,4	23,4 ± 5,8	57552 ± 1431	460,4 ± 114,5	0,8
0,3	21,9 ± 2,3	71825 ± 7647	431,0 ± 45,9	0,6
0,2	21,6 ± 2,5	106263 ± 12488	425,0 ± 49,9	0,4
0,1	16,8 ± 2,1	165043 ± 20300	330,1 ± 40,6	0,2

TABLA LXVI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,1	36,2 ± 0,6	355452 ± 5902	710,9 ± 11,8	0,2
0,2	54,6 ± 1,2	268699 ± 5787	1075 ± 23,0	0,4
0,3	66,0 ± 0,9	215810 ± 2796	1295 ± 16,6	0,6
0,4	68,2 ± 1,0	168078 ± 2362	1345 ± 19,2	0,8
0,5	55,1 ± 2,0	108529 ± 3747	1085 ± 37,6	1,0
0,6	47,5 ± 1,2	77819 ± 1985	933,8 ± 23,8	1,2
0,5	40,9 ± 1,6	80592 ± 3308	805,9 ± 33,1	1,0
0,4	31,0 ± 0,3	76106 ± 617,2	608,9 ± 4,9	0,8
0,3	26,9 ± 0,8	87965 ± 2628	527,8 ± 15,7	0,6
0,2	23,6 ± 1,8	115062 ± 9400	460,3 ± 37,6	0,4
0,1	20,3 ± 1,4	198606 ± 14104	397,9 ± 28,0	0,2

FIGURA 56

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

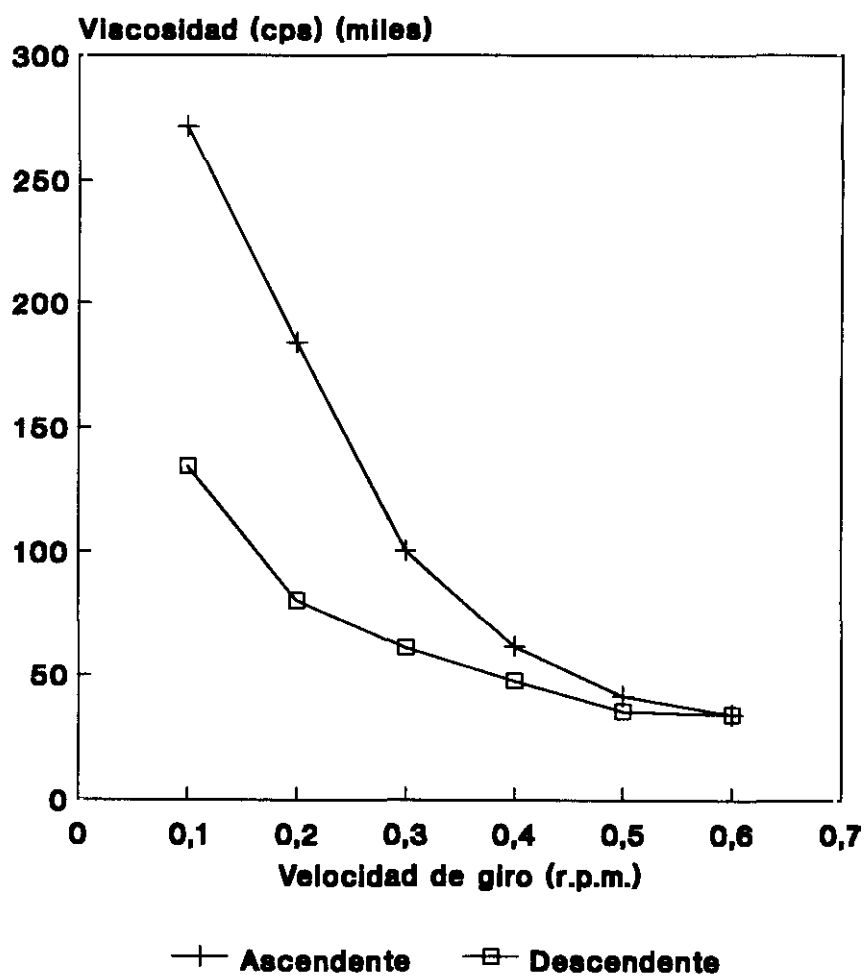


FIGURA 57

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

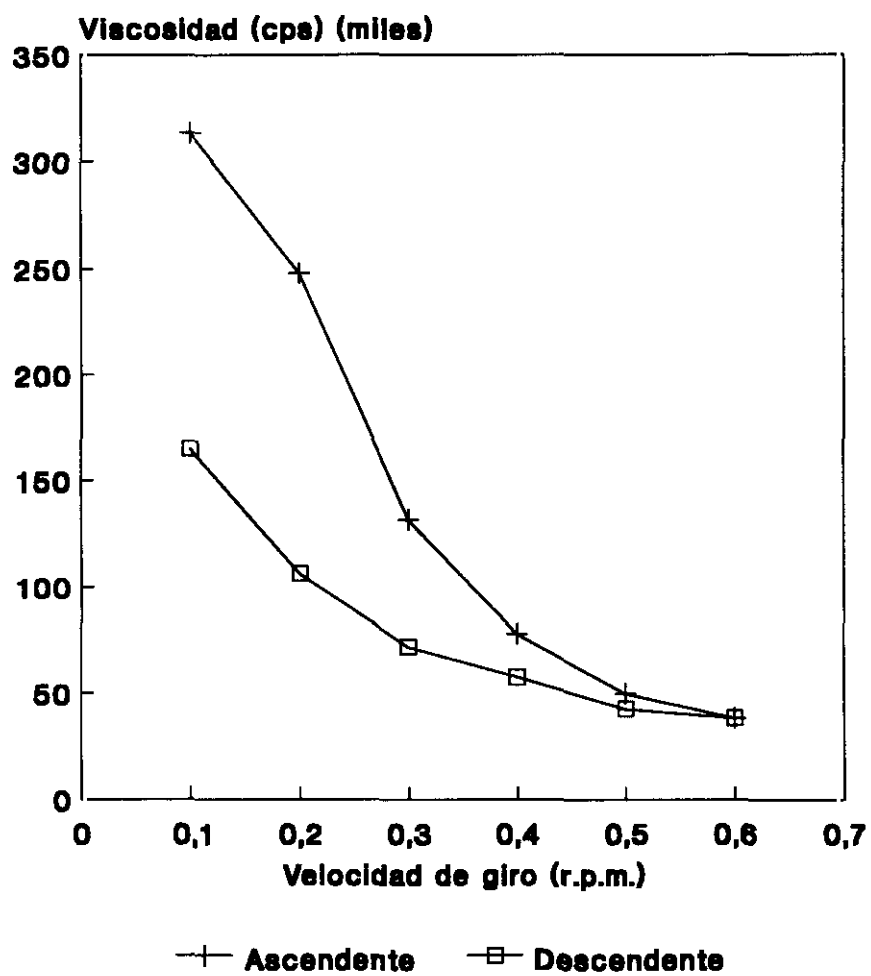
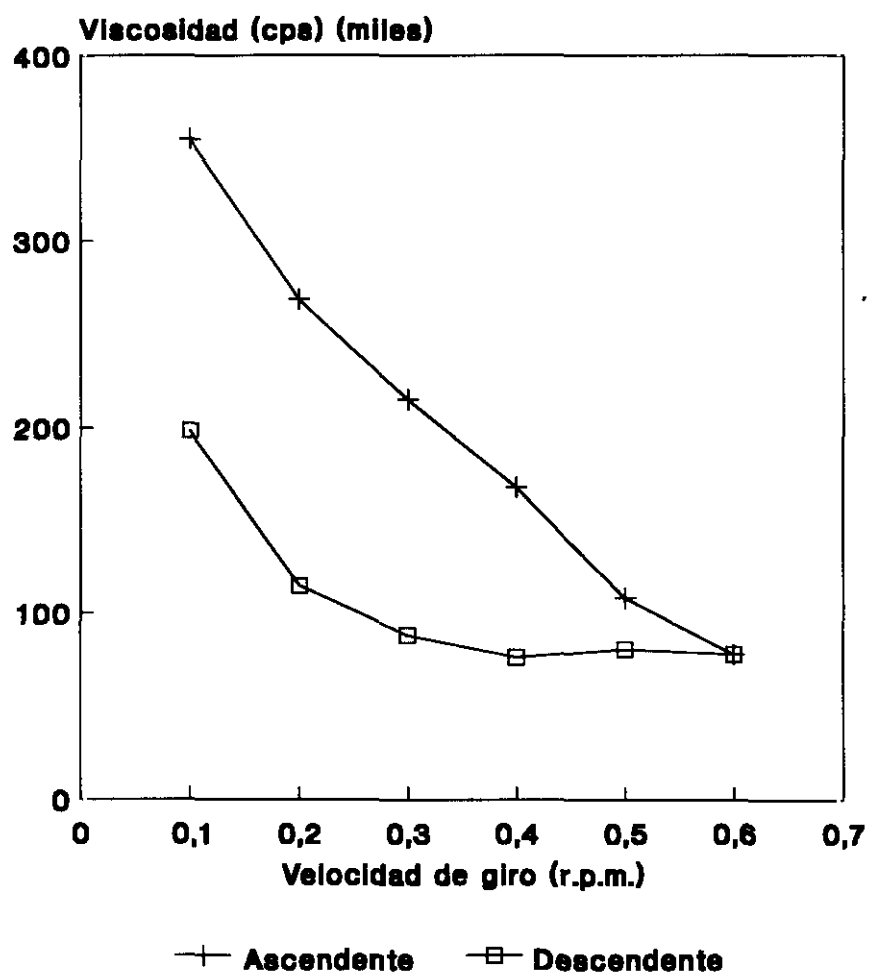


FIGURA 58

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en el estudio de la viscosidad del vehículo fue el CP-52 y en las experiencias realizadas en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C fue el CP-41.

La tabla LXIII presenta los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente y en la figura 55 se muestra el reograma correspondiente. La torsión, así como la fuerza y velocidad de deformación presentan valores máximos a la velocidad de giro de 250 r.p.m. y la viscosidad correspondiente es de 1.449 cps. Su comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico con ajuste al modelo matemático de Power Law y tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,07.

Los valores medios obtenidos en las muestras de la Formulación III almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se presentan en las tablas LXIV, LXV y LXVI, respectivamente. Los reogramas correspondientes se representan en las figuras 56, 57 y 58.

Se observan valores de viscosidad muy elevados como consecuencia de la exudación acuosa que tiene lugar en las muestras.

7.3.2.6 Granulometría

TABLA LXVII

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	35,04	38,82	0,62	0,47
1,0 - 2,0	22,61	12,12	1,37	0,49
2,0 - 3,0	6,82	6,94	1,40	0,95
3,0 - 4,0	8,12	8,58	3,10	2,27
4,0 - 5,0	7,55	8,16	4,77	3,46
5,0 - 6,0	5,21	5,63	4,99	3,62
6,0 - 7,0	3,89	4,20	5,15	3,79
7,0 - 8,0	2,62	2,58	4,65	3,10
8,0 - 9,0	1,47	2,24	3,36	3,43
9,0 - 10,0	1,19	1,90	3,38	3,68
10,0 - 20,0	4,48	6,85	27,37	27,59
20,0 - 30,0	0,64	1,32	11,98	16,21
30,0 - 40,0	0,14	0,32	5,16	8,28
40,0 - 50,0	0,12	0,20	7,55	8,50
50,0 - 60,0	0,05	0,07	4,32	4,60
60,0 - 70,0	0,02	0,02	1,96	2,15
70,0 - 80,0	0,01	0,02	1,26	1,81
80,0 - 90,0	0,01	0,01	1,22	1,07
90,0 - 100,0	0,01	0,00	2,15	0,85
100,0 - 150,0	0,01	0,01	4,25	3,70

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
3,27 \pm 4,58	3,97 \pm 5,58	3,62 \pm 5,08	5,62 \pm 5,15	6,85 \pm 6,28	6,23 \pm 5,71

TABLA LXVIII

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	42,59	45,53	0,58	0,68
1,0 - 2,0	12,85	14,70	0,61	0,75
2,0 - 3,0	5,82	5,62	0,97	0,95
3,0 - 4,0	6,69	5,54	2,04	1,83
4,0 - 5,0	7,22	7,12	3,56	3,79
5,0 - 6,0	6,51	5,88	4,79	4,71
6,0 - 7,0	4,53	3,63	4,62	4,12
7,0 - 8,0	2,75	2,24	3,75	3,32
8,0 - 9,0	2,15	1,52	3,77	2,93
9,0 - 10,0	1,66	1,32	3,64	3,15
10,0 - 20,0	5,68	5,40	25,86	27,61
20,0 - 30,0	1,01	0,96	13,58	14,70
30,0 - 40,0	0,25	0,26	7,36	8,06
40,0 - 50,0	0,17	0,16	8,36	8,36
50,0 - 60,0	0,07	0,05	4,70	4,17
60,0 - 70,0	0,02	0,02	1,86	2,30
70,0 - 80,0	0,02	0,02	2,90	2,28
80,0 - 90,0	0,01	0,01	1,81	1,02
90,0 - 100,0	0,01	0,00	1,50	0,98
100,0 - 150,0	0,01	0,01	3,72	4,25

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
3,65 \pm 5,26	3,38 \pm 5,12	3,51 \pm 5,19	6,40 \pm 5,93	6,14 \pm 5,82	6,27 \pm 5,87

TABLA LXIX

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

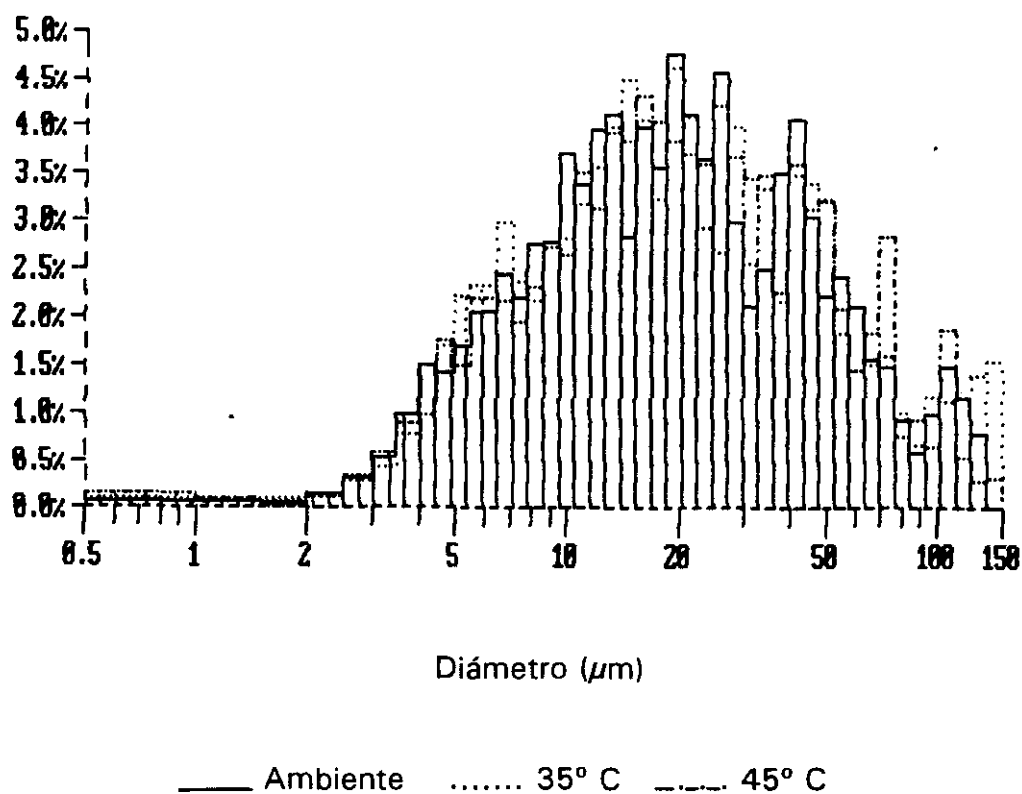
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	49,76	59,55	0,94	1,12
1,0 - 2,0	11,01	10,69	0,74	0,67
2,0 - 3,0	6,38	4,47	1,37	0,99
3,0 - 4,0	7,36	5,40	3,07	2,23
4,0 - 5,0	7,26	4,62	4,82	3,18
5,0 - 6,0	4,71	3,43	4,80	3,50
6,0 - 7,0	3,43	2,57	4,85	3,61
7,0 - 8,0	1,98	1,47	3,68	2,74
8,0 - 9,0	1,44	1,25	3,51	3,02
9,0 - 10,0	1,27	1,03	3,81	3,11
10,0 - 20,0	4,28	4,21	26,47	27,00
20,0 - 30,0	0,75	0,83	14,30	16,14
30,0 - 40,0	0,22	0,25	8,82	9,41
40,0 - 50,0	0,09	0,12	5,67	8,04
50,0 - 60,0	0,04	0,05	3,79	4,50
60,0 - 70,0	0,01	0,02	1,99	2,52
70,0 - 80,0	0,01	0,02	0,99	3,46
80,0 - 90,0	0,01	0,00	1,68	0,72
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,23	0,79
100,0 - 150,0	0,01	0,01	4,47	3,26

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
3,06 \pm 4,53	2,74 \pm 4,73	2,91 \pm 4,63	5,47 \pm 5,13	5,46 \pm 5,45	5,46 \pm 5,29

FIGURA 59

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en área obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.



Conclusión parcial

En las tablas LXVII, LXVIII y LXIX se exponen los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula, para las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente y en la parte inferior se agrupan los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, el porcentaje mayoritario de partículas en la distribución en número se encuentra en el intervalo de 0-2 μm , y en la distribución en área, el mayor número de partículas está comprendido en el intervalo de 10-30 μm . El diámetro medio de longitud es de 3,62 μm y el diámetro medio de área es de 6,23 μm .

En las muestras sometidas a 35° C y 45° C, la distribución de partículas en número y área es similar a la que presentan las muestras almacenadas a temperatura ambiente. En las muestras almacenadas a 35° C, el diámetro medio de longitud es de 3,51 μm y el diámetro medio de área es de 6,27 μm , y en las muestras sometidas a 45° C los diámetros medios de longitud y área son 2,9 μm y 5,46 μm , respectivamente.

Los valores de los diámetros medios disminuyen aproximadamente 1 μm en las muestras almacenadas a 45° C.

En la figura 59 se representa el histograma de frecuencias de tamaño de partículas en la distribución en área para las tres temperaturas de ensayo. El perfil de distribución es semejante como se desprende del solapamiento entre histogramas.

7.3.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA LXX

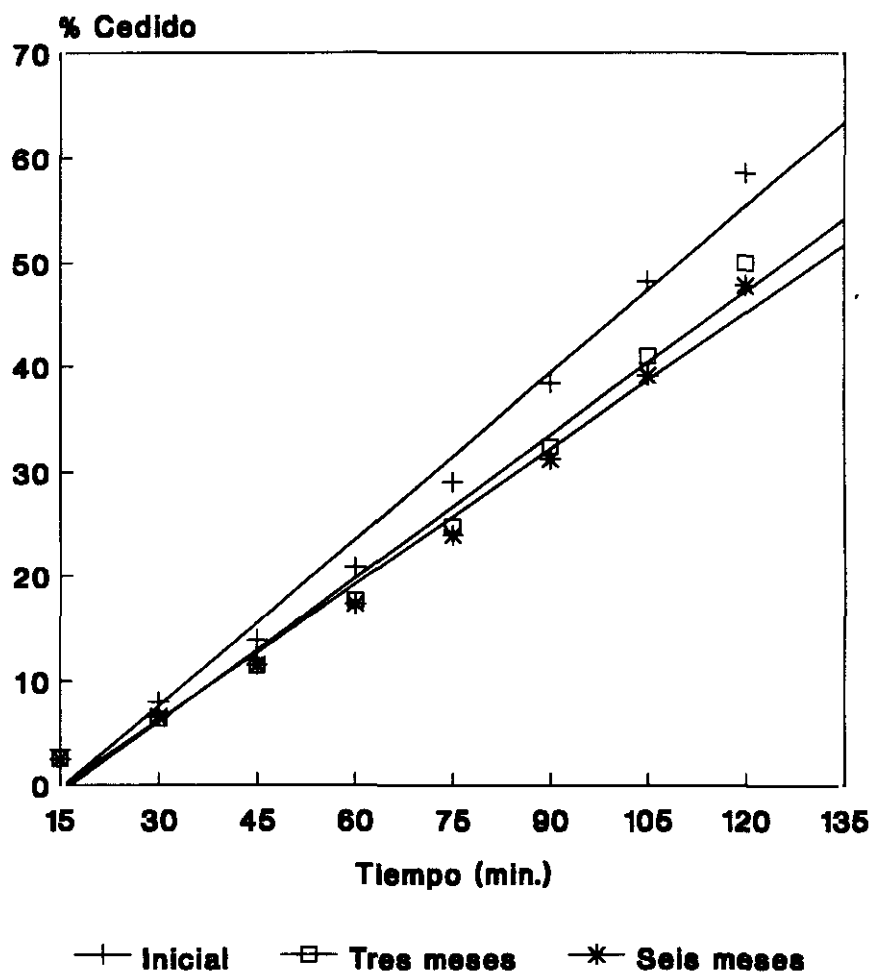
Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS						
	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	3,4 \pm 0,0	2,3 \pm 0,1	2,6 \pm 0,0	2,5 \pm 0,0	-	3,3 \pm 0,1	2,5 \pm 0,1
30	8,0 \pm 0,2	6,2 \pm 0,1	6,6 \pm 0,1	6,4 \pm 0,0	-	8,2 \pm 0,1	6,6 \pm 0,0
45	14,0 \pm 0,4	11,0 \pm 0,2	11,5 \pm 0,2	11,5 \pm 0,0	-	14,3 \pm 0,1	11,6 \pm 0,1
60	20,9 \pm 0,5	16,7 \pm 0,3	17,7 \pm 0,5	17,7 \pm 0,1	-	21,5 \pm 0,2	17,4 \pm 0,2
75	29,1 \pm 0,9	23,1 \pm 0,4	24,4 \pm 0,7	24,8 \pm 0,2	-	29,6 \pm 0,3	24,0 \pm 0,3
90	38,5 \pm 1,6	30,3 \pm 0,4	32,1 \pm 1,1	32,5 \pm 0,2	-	38,5 \pm 0,2	31,3 \pm 0,2
105	48,3 \pm 2,5	37,9 \pm 0,4	40,6 \pm 1,6	41,1 \pm 0,3	-	47,8 \pm 0,2	39,2 \pm 0,2
120	58,5 \pm 3,2	46,3 \pm 0,4	49,5 \pm 2,0	50,1 \pm 0,4	-	57,7 \pm 0,3	47,9 \pm 0,2

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO							
a	- 8,20	- 6,71	- 7,22	- 7,54	-	- 7,72	- 6,71
b	0,53	0,42	0,45	0,46	-	0,52	0,43
r	0,992	0,993	0,992	0,992	-	0,994	0,993
ORDEN UNO							
a	3,57	2,56	2,79	2,71	-	3,58	2,79
b	0,02	0,03	0,03	0,03	-	0,02	0,03
r	0,969	0,960	0,964	0,964	-	0,963	0,962
HIGUCHI							
a	- 33,93	- 27,21	- 29,05	- 29,74	-	- 33,27	- 27,82
b	7,79	6,20	6,61	6,72	-	7,71	6,38
r	0,966	0,968	0,966	0,966	-	0,971	0,968

FIGURA 60

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada a temperatura ambiente.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza se realizó para un factor, periodo de almacenamiento, sobre las muestras situadas a temperatura ambiente y para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas para la cesión después de una y dos horas ($p < 0,001$), ordenada ($p < 0,01$) y pendiente del ajuste lineal ($p < 0,001$).

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Newman-Keuls, la cesión después de una hora no fue significativamente diferente entre el segundo, tercer y sexto mes de almacenamiento. La cesión después de dos horas y el valor de la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre su valor inicial y en el quinto mes; ni entre el segundo, tercer y sexto mes; ni entre el primero, segundo y sexto mes. La ordenada sólo fue significativamente diferente entre su valor inicial y en el primer y sexto mes de almacenamiento.

Conclusión parcial

Los datos de cesión libre de ketoprofeno, obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente, se reúnen en la tabla LXX y en su parte inferior se agrupan los resultados del ajuste a modelos cinéticos. El ketoprofeno liberado al finalizar los ensayos osciló aproximadamente entre un 46% y un 58%. La ecuación de orden cero fue la que presentó el mejor ajuste cinético para la liberación del ketoprofeno formulado.

En la figura 60 se representa gráficamente el ketoprofeno liberado al iniciar el estudio y después de tres y seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente. Se observa una disminución en la velocidad de cesión del principio activo a medida que se prolonga el tiempo de almacenamiento de la formulación.

No pudieron realizarse ensayos de cesión en la formulación almacenada a 35° C y 45° C, debido a que las muestras de ensayo se desprendían del receptáculo y subían a la superficie del líquido receptor.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN III

- Se observa un proceso degradativo lento del ketoprofeno durante el almacenamiento, que se ajusta a la ecuación de orden cero. La velocidad de degradación se incrementa en función del aumento en la temperatura de almacenamiento.
- Los caracteres organolépticos se alteran durante el almacenamiento, aparecen gotitas de exudación a temperatura ambiente y a elevadas temperaturas se observa exudación y cambios de consistencia y color.
- El valor del pH disminuye ligeramente durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio.
- El ensayo penetrométrico tuvo que interrumpirse debido a la aparición de exudación y disminución drástica de la consistencia de las muestras.
La velocidad de penetración y la ordenada en el origen del ajuste logarítmico fueron similares a las obtenidas en la Formulación II.
- El ensayo extensométrico tuvo que interrumpirse en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C.
La superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, el índice de extensibilidad, la ordenada en el origen y la pendiente del ajuste lineal, fueron similares a los encontrados en las Formulaciones I y II.
- La fluidez del vehículo de la formulación se incrementa en función del aumento en la temperatura de almacenamiento.
- El comportamiento reológico después del almacenamiento a diferentes temperaturas, pone de manifiesto unos valores de viscosidad aparente muy elevados que se deben al fenómeno de exudación en las muestras.

- El perfil de distribución del tamaño de partículas es semejante en las muestras almacenadas a diferentes temperaturas.
- La cinética de cesión libre del ketoprofeno en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, se ajusta a la ecuación de orden cero. En las muestras sometidas a 35° C y 45° C, no pudo realizarse el ensayo de cesión libre porque se observó un desprendimiento del receptáculo y subida a la superficie del líquido receptor.

7.4 Formulación IV

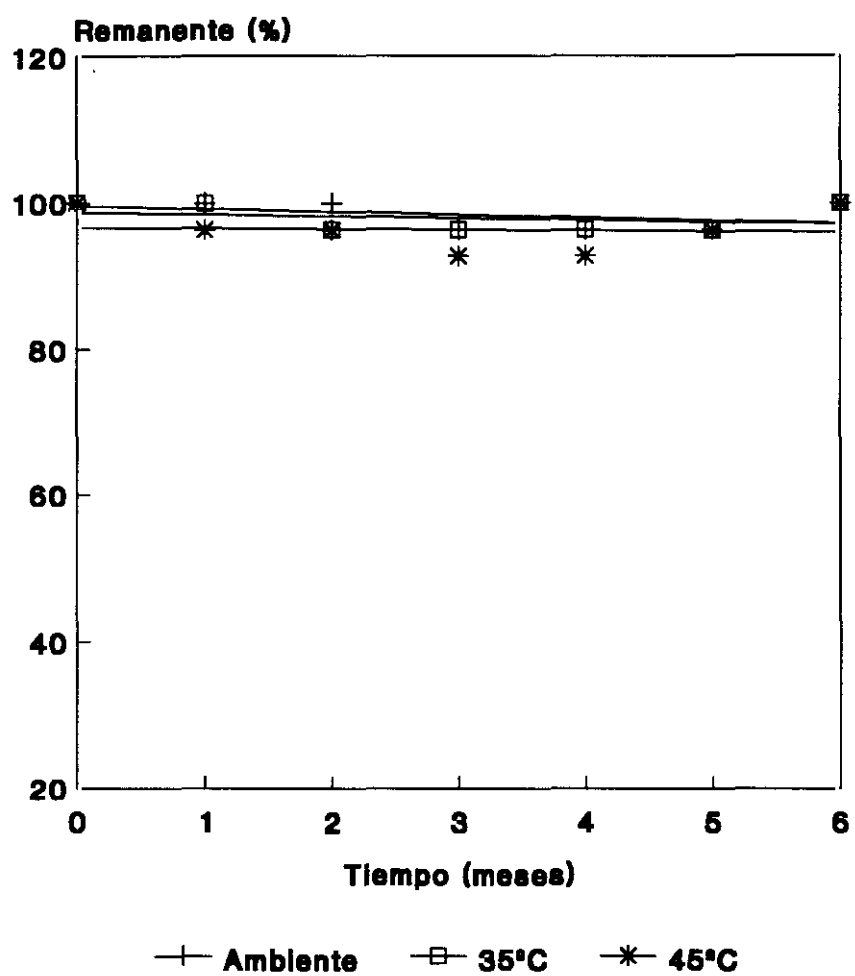
7.4.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA LXXI

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,773	0,770	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,761	0,768	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	35	0,773	0,769	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,743	0,730	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
2	21 - 25	0,759	0,760	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	35	0,748	0,753	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,739	0,736	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
3	21 - 25	0,733	0,741	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
	35	0,727	0,740	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
	45	0,703	0,737	2,6	2,7	2,6 (92,8) \pm 0,1
4	21 - 25	0,730	0,743	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
	35	0,722	0,741	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
	45	0,701	0,734	2,6	2,7	2,6 (92,8) \pm 0,1
5	21 - 25	0,747	0,742	2,8	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,1
	35	0,730	0,742	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
	45	0,727	0,737	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
6	21 - 25	0,761	0,754	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	35	0,771	0,755	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,756	0,755	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0

FIGURA 61

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla LXXI se presentan los datos experimentales de la valoración de ketoprofeno en la formulación almacenada a las diferentes temperaturas de estudio. Al finalizar el periodo de almacenamiento, en las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, no se observa un proceso degradativo del principio activo incorporado. Las pequeñas diferencias en la concentración de ketoprofeno en los seis meses de la experiencia se deben a la técnica analítica, ya que en los primeros meses se observan pérdidas y en los últimos meses de estudio se mantiene la concentración inicial.

En la figura 61, la representación gráfica correspondiente al ensayo a temperatura ambiente, a 35° C y a 45° C son rectas prácticamente horizontales, lo cual indica una total estabilidad del principio activo en la formulación.

7.4.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.4.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA LXXII

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH, durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color blanco, brillante. Homogénea, cremosa, extensible, blanda. Evanesciente, lavable.	4,0
1	21 - 25	Sin cambios	4,0
	35		3,7
	45		3,7
2	21 - 25	Sin cambios	4,0
	35		3,7
	45		3,7
3	21 - 25	Sin cambios	3,9
	35		3,7
	45		3,7
4	21 - 25	Sin cambios	3,8
	35		3,6
	45		3,6
5	21 - 25	Sin cambios	3,8
	35		3,5
	45		3,5
6	21 - 25	Sin cambios	3,9
	35		3,6
	45		3,6

Conclusión parcial

En la tabla LXXII se agrupan los datos correspondientes a los caracteres organolépticos y al pH de la formulación, su evolución en función del tiempo y de las temperaturas de almacenamiento. Las características de la formulación recién preparada, así como su comportamiento en aplicación son excelentes y no se alteran por la acción del periodo de almacenamiento, ni por la temperatura de conservación.

El pH de la formulación tiene un valor de 4,0 y permanece prácticamente inalterado al finalizar la experiencia en las muestras almacenadas a temperatura ambiente. A 35° C y a 45° C, la variación del pH al finalizar el ensayo fue de cuatro décimas, un pH de 3,6 que continúa siendo compatible en aplicación tópica.

7.4.2.2 Penetrometría

TABLA LXXIII

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (22° C)	ALMACENADO A 35° C (22° C)	ALMACENADO A 45° C (23° C)
5	282 ± 1,6	299 ± 1,7	299 ± 1,1
7	285 ± 1,1	300 ± 1,7	301 ± 1,1
10	287 ± 1,1	302 ± 1,9	304 ± 0,8
15	290 ± 0,8	304 ± 1,5	306 ± 0,7
30	294 ± 0,8	307 ± 1,2	312 ± 0,8
60	298 ± 0,0	311 ± 1,2	318 ± 0,8
120	303 ± 0,4	315 ± 1,0	325 ± 0,7

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	272,82	290,74	286,03
b	0,02	0,02	0,03
r	0,999	0,998	0,997
LOGARÍTMICO			
a	272,22	290,36	285,07
b	6,40	5,06	8,13
r	0,999	0,998	0,997

FIGURA 62

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

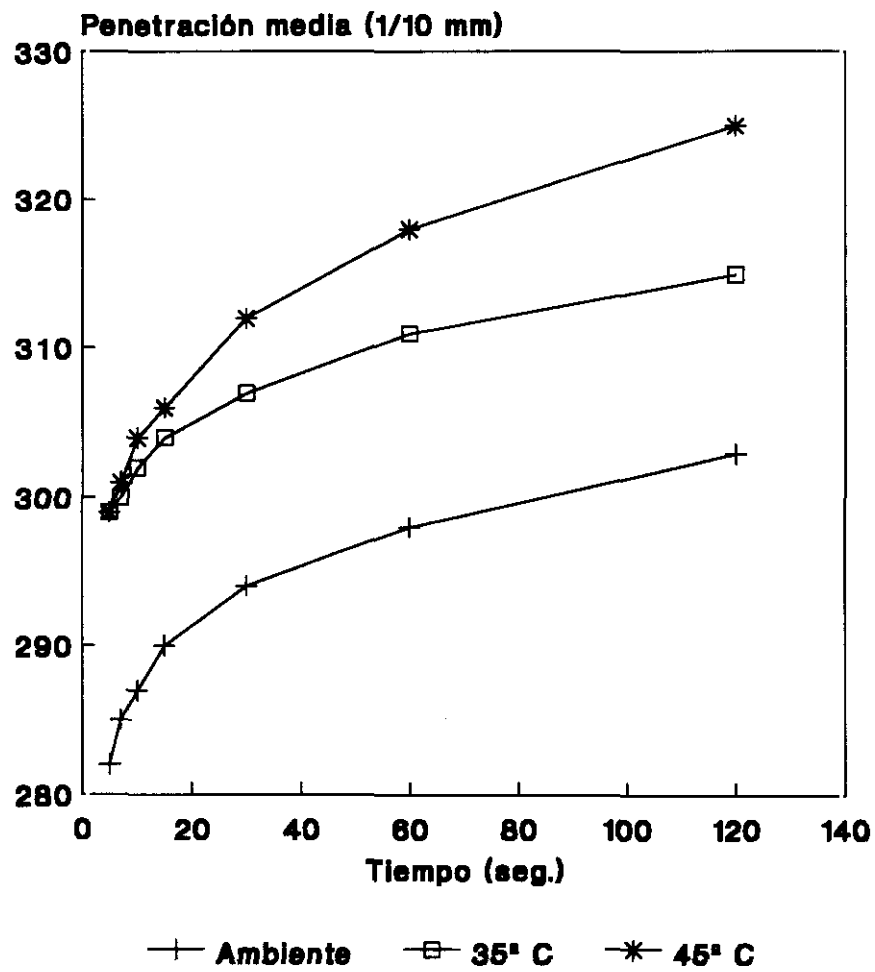


FIGURA 63

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

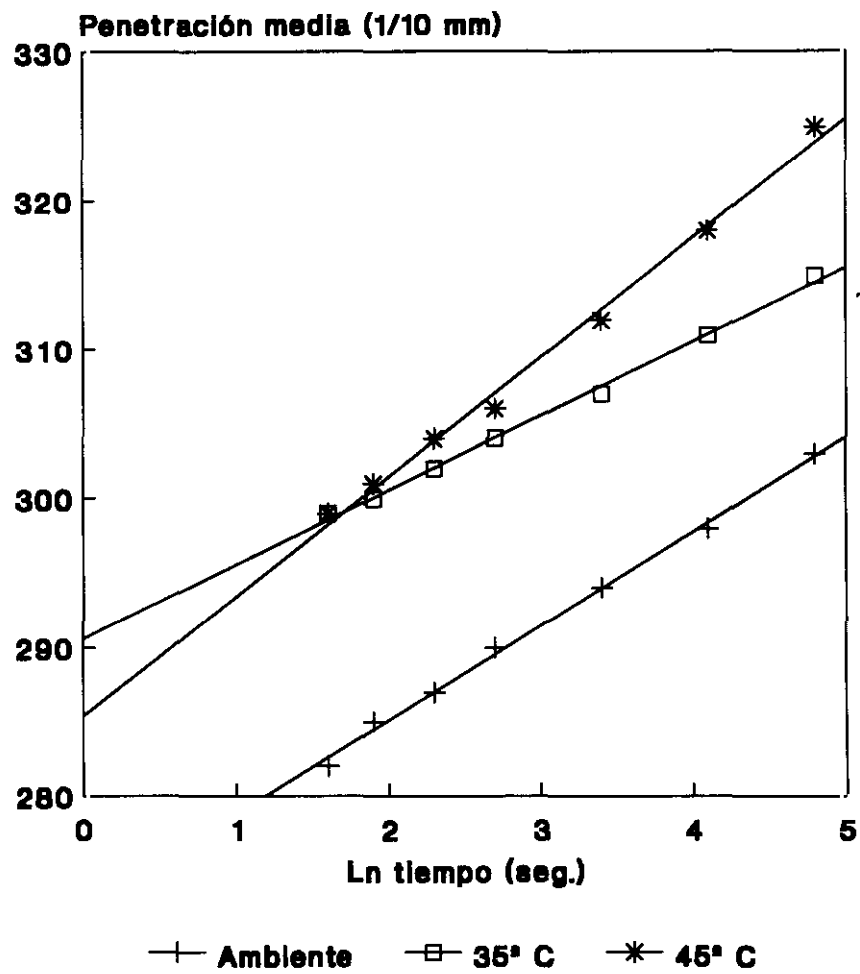


TABLA LXXIV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (25° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (18° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (16° C)
5	286 ± 1,5	-	-	313 ± 1,5	323 ± 1,7	329 ± 1,5	301 ± 1,7
7	286 ± 1,2	-	-	313 ± 1,8	323 ± 1,3	330 ± 1,6	304 ± 1,1
10	286 ± 1,6	-	-	314 ± 1,8	324 ± 1,7	330 ± 1,6	306 ± 1,3
15	287 ± 1,2	-	-	314 ± 1,4	324 ± 1,7	330 ± 1,5	308 ± 1,1
30	287 ± 1,2	-	-	315 ± 1,8	325 ± 1,7	331 ± 1,5	310 ± 1,1
60	288 ± 1,1	-	-	316 ± 2,0	325 ± 1,6	333 ± 1,1	313 ± 1,0
120	289 ± 1,1	-	-	317 ± 2,0	326 ± 1,6	334 ± 1,1	315 ± 1,1

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	284,17	-	-	310,77	321,54	326,52	295,91
b	0,00	-	-	0,00	0,00	0,00	0,01
r	0,966	-	-	0,991	0,970	0,968	0,985
LOGARÍTMICO							
a	284,15	-	-	310,75	321,53	326,49	295,69
b	0,96	-	-	1,28	0,92	1,51	4,18
r	0,966	-	-	0,990	0,970	0,968	0,986

TABLA LXXV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (19° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (16° C)
5	-	-	336 ± 1,1	328 ± 0,5	331 ± 0,5	313 ± 0,8
7	-	-	337 ± 1,6	329 ± 0,4	331 ± 0,5	317 ± 1,1
10	-	-	337 ± 1,1	330 ± 0,9	332 ± 0,5	320 ± 1,1
15	-	-	338 ± 1,1	330 ± 0,5	333 ± 0,8	323 ± 1,1
30	-	-	340 ± 1,1	332 ± 0,7	334 ± 0,8	327 ± 1,5
60	-	-	342 ± 1,1	333 ± 1,5	335 ± 1,2	330 ± 1,5
120	-	-	346 ± 0,8	336 ± 1,7	337 ± 0,8	333 ± 1,1

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	330,72	324,35	327,73	305,67
b	-	-	0,01	0,01	0,00	0,02
r	-	-	0,975	0,983	0,991	0,983
LOGARÍTMICO						
a	-	-	330,59	324,28	327,68	305,23
b	-	-	2,97	2,3	1,88	6,06
r	-	-	0,974	0,983	0,991	0,985

TABLA LXXVI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (24° C)	MES 4 (19° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (16° C)
5	-	-	284 ± 1,5	286 ± 2,3	293 ± 1,9	280 ± 1,5
7	-	-	287 ± 1,1	288 ± 1,9	295 ± 1,1	289 ± 1,4
10	-	-	290 ± 1,3	290 ± 1,3	297 ± 1,6	294 ± 1,8
15	-	-	293 ± 1,3	293 ± 0,8	299 ± 0,9	300 ± 2,2
30	-	-	300 ± 1,3	299 ± 1,3	304 ± 0,9	307 ± 1,9
60	-	-	307 ± 1,6	305 ± 1,9	310 ± 0,8	313 ± 1,9
120	-	-	314 ± 1,6	312 ± 2,1	316 ± 2,3	319 ± 1,1

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	269,62	272,70	281,32	267,47
b	-	-	0,03	0,03	0,02	0,04
r	-	-	0,999	0,997	0,996	0,979
LOGARÍTMICO						
a	-	-	268,30	271,68	280,54	265,77
b	-	-	9,44	8,21	7,20	11,59
r	-	-	0,999	0,996	0,995	0,983

FIGURA 64

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

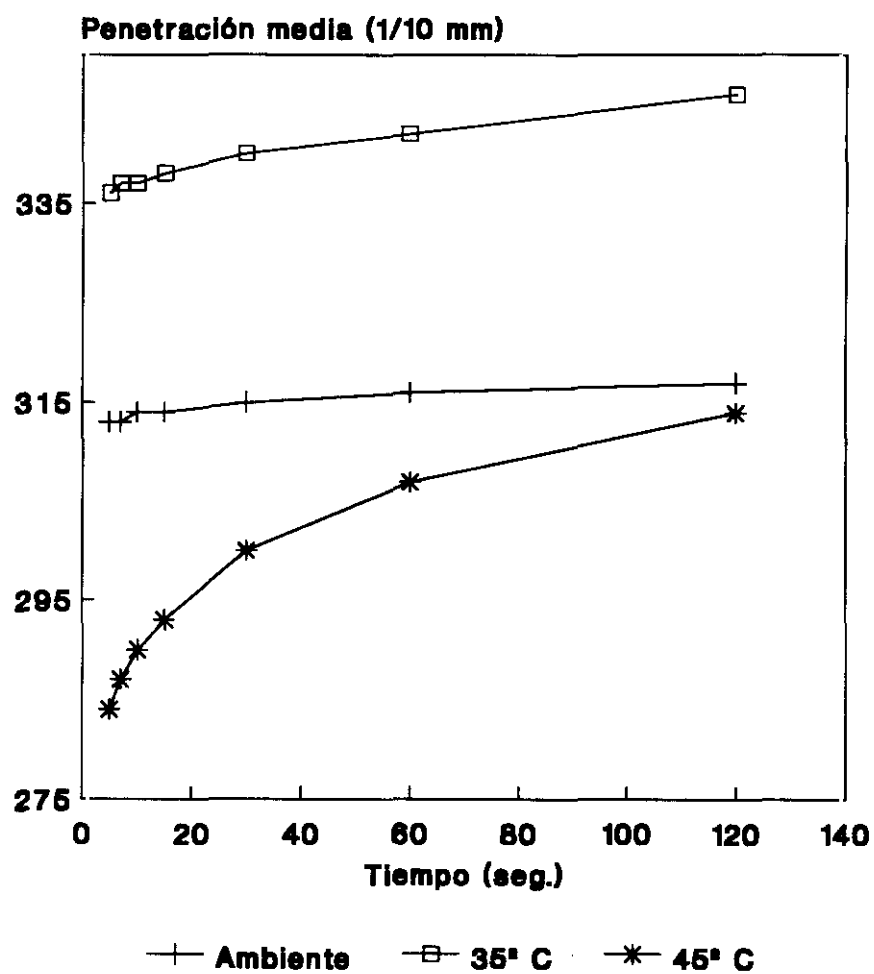


FIGURA 65

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

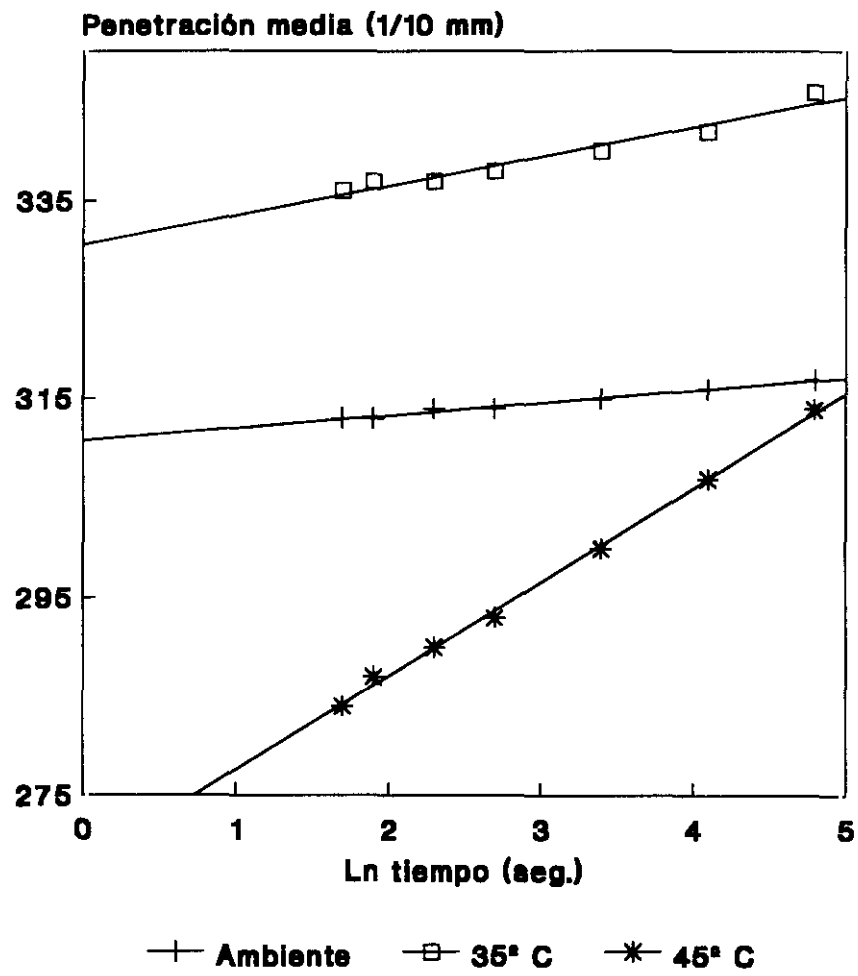


FIGURA 66

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

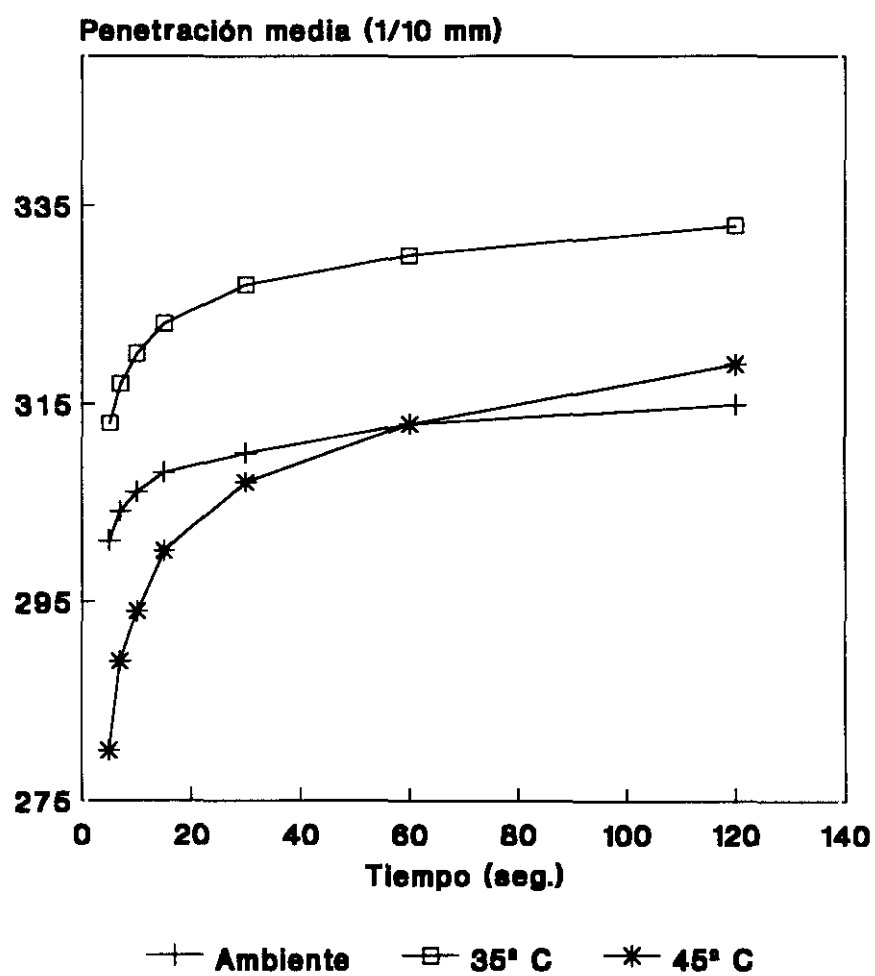
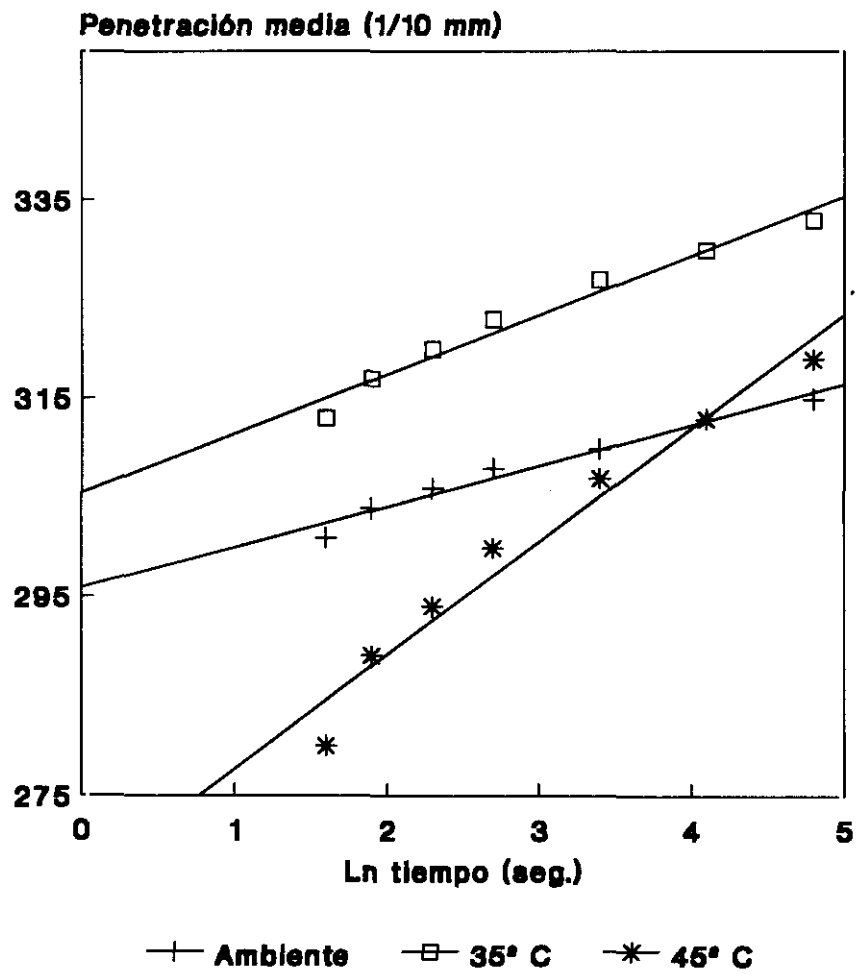


FIGURA 67

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,001$, indican diferencias altamente significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio durante el periodo de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio en las muestras almacenadas a diferentes temperaturas.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para las variables estudiadas a tiempo inicial y transcurrido un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C. No se observaron diferencias significativas en los valores de penetración a los cinco segundos entre las muestras situadas a 35° C y 45° C, según la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa con un nivel de significación de $p < 0,01$ para el parámetro de penetración a los cinco segundos, y con un nivel de significación de $p < 0,001$ para el resto de los parámetros.

Conclusión parcial

En la tabla LXXIII se exponen los datos penetrométricos obtenidos en el vehículo de la formulación transcurridas veinticuatro horas desde su preparación y cuando es sometido durante un periodo de un mes a 35° C y 45° C. En la parte inferior de esta tabla se presentan los resultados obtenidos en el ajuste potencial y logarítmico. Se observa una disminución en la consistencia del vehículo a elevadas

temperaturas de almacenamiento y el valor de la penetración a los dos minutos se incrementa en veintidós décimas de milímetro en las muestras sometidas a 45° C.

Las figuras 62 y 63 representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación. En la figura correspondiente a la representación del ajuste logarítmico se aprecia una mayor pendiente en la recta obtenida a 45° C, lo cual se interpreta como un aumento de la velocidad de penetración a esta temperatura.

En las tablas LXXIV, LXXV y LXXVI se exponen los datos penetrométricos obtenidos en la Formulación IV almacenada durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en su parte inferior se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. A temperatura ambiente se observa un ligero incremento en los valores de penetración durante el periodo de almacenamiento, a 35° C la penetración disminuye lo cual se debe en parte al descenso de la temperatura de ensayo y a 45° C existe un ligero aumento de la penetración durante el almacenamiento.

En las figuras 64 y 66 se representan los datos penetrométricos obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento a diferentes temperaturas y en las figuras 65 y 67 las rectas correspondientes al ajuste logarítmico de los datos experimentales. A 35° C se observa un aumento en los valores penetrométricos y a 45° C una disminución en los mismos. Puede observarse que el comportamiento penetrométrico se mantiene a temperatura ambiente y a 35° C, con la obtención de rectas prácticamente paralelas en el ajuste logarítmico. A 45° C se obtiene una recta con mayor pendiente, lo que demuestra que la velocidad de penetración del cono en la muestra se incrementa a esta temperatura.

7.4.2.3 Extensometría

TABLA LXXVII

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (23° C)	ALMACENADO A 35° C (21° C)	ALMACENADO A 45° C (21° C)
28 (P)	102 ± 7	150 ± 24	169 ± 15
50 + P	320 ± 18	394 ± 23	479 ± 22
100 + P	494 ± 28	568 ± 37	697 ± 26
200 + P	730 ± 16	829 ± 40	1006 ± 32
300 + P	918 ± 60	1030 ± 74	1135 ± 111

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	5,84	12,02	14,13
b	0,89	0,78	0,78
r	0,991	0,995	0,987
LINEAL			
a	94,88	144,90	201,37
b	2,65	2,85	3,14
r	0,986	0,986	0,966

FIGURA 68

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

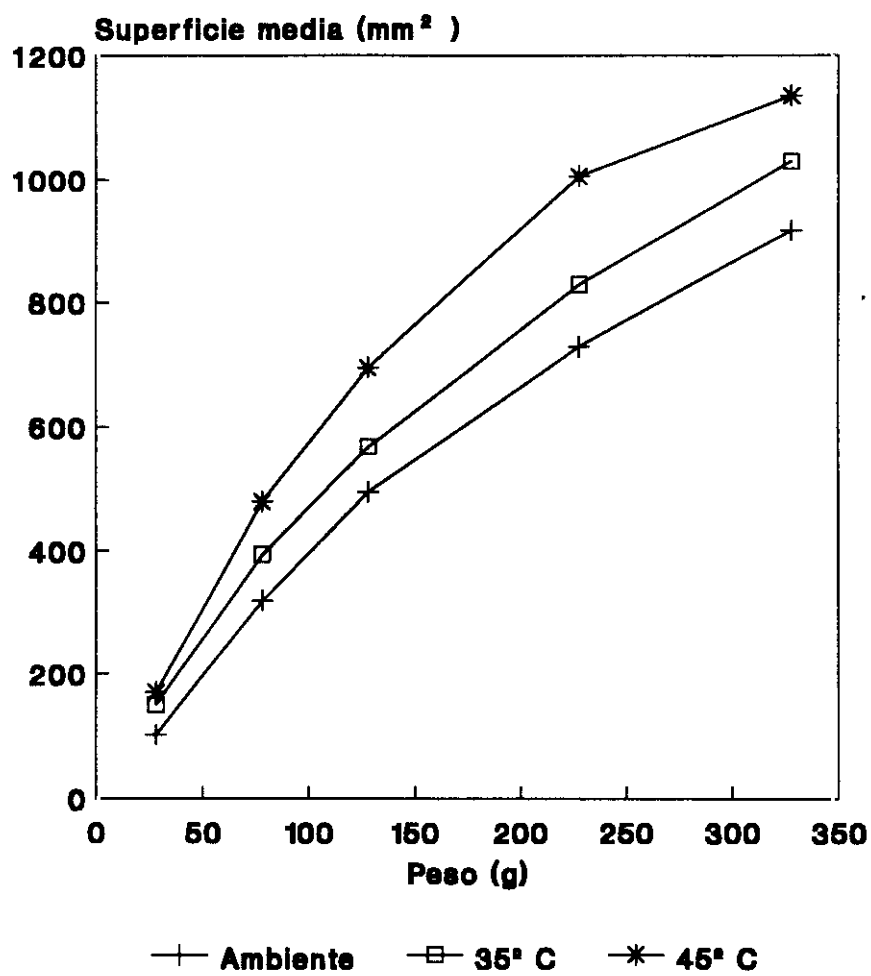


TABLA LXXVIII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (21° C)	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (25°C)	MES 4 (19° C)	MES 5 (19° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	72 ± 3	-	-	88 ± 9	69 ± 6	78 ± 0	66 ± 3
50 + P	224 ± 5	-	-	229 ± 17	201 ± 0	213 ± 0	196 ± 6
100 + P	329 ± 11	-	-	336 ± 21	283 ± 0	307 ± 8	286 ± 24
200 + P	494 ± 21	-	-	502 ± 22	415 ± 0	452 ± 0	426 ± 24
300 + P	616 ± 46	-	-	642 ± 36	547 ± 22	572 ± 0	543 ± 31

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	4,46	-	-	6,45	4,84	5,86	4,32
b	0,87	-	-	0,80	0,83	0,80	0,85
r	0,991	-	-	0,997	0,994	0,995	0,993
LINEAL							
a	69,15	-	-	75,49	62,18	73,11	60,53
b	1,76	-	-	1,80	1,53	1,59	1,54
r	0,986	-	-	0,991	0,990	0,988	0,989

TABLA LXXIX

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (20° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	-	-	188 ± 15	133 ± 14	132 ± 0	172 ± 10
50 + P	-	-	408 ± 24	298 ± 10	314 ± 0	376 ± 27
100 + P	-	-	564 ± 28	408 ± 15	437 ± 20	515 ± 43
200 + P	-	-	794 ± 34	581 ± 19	615 ± 0	737 ± 77
300 + P	-	-	967 ± 45	740 ± 21	754 ± 0	919 ± 55

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	21,53	13,87	13,54	18,69
b	-	-	0,66	0,69	0,70	0,68
r	-	-	0,998	0,998	0,995	0,998
LINEAL						
a	-	-	187,08	124,21	135,29	163,20
b	-	-	2,52	1,95	2,00	2,41
r	-	-	0,985	0,990	0,983	0,989

TABLA LXXX

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (25°C)	MES 4 (20° C)	MES 5 (19° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	-	-	126 ± 5	126 ± 5	128 ± 5	126 ± 5
50 + P	-	-	336 ± 9	343 ± 13	356 ± 9	359 ± 18
100 + P	-	-	502 ± 10	502 ± 17	518 ± 11	506 ± 21
200 + P	-	-	721 ± 12	754 ± 29	769 ± 13	750 ± 39
300 + P	-	-	891 ± 14	940 ± 44	972 ± 24	956 ± 48

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	9,74	9,02	9,11	9,19
b	-	-	0,79	0,81	0,82	0,81
r	-	-	0,994	0,995	0,995	0,994
LINEAL						
a	-	-	124,43	114,69	117,48	118,57
b	-	-	2,48	2,65	2,73	2,67
r	-	-	0,984	0,988	0,988	0,988

FIGURA 69

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

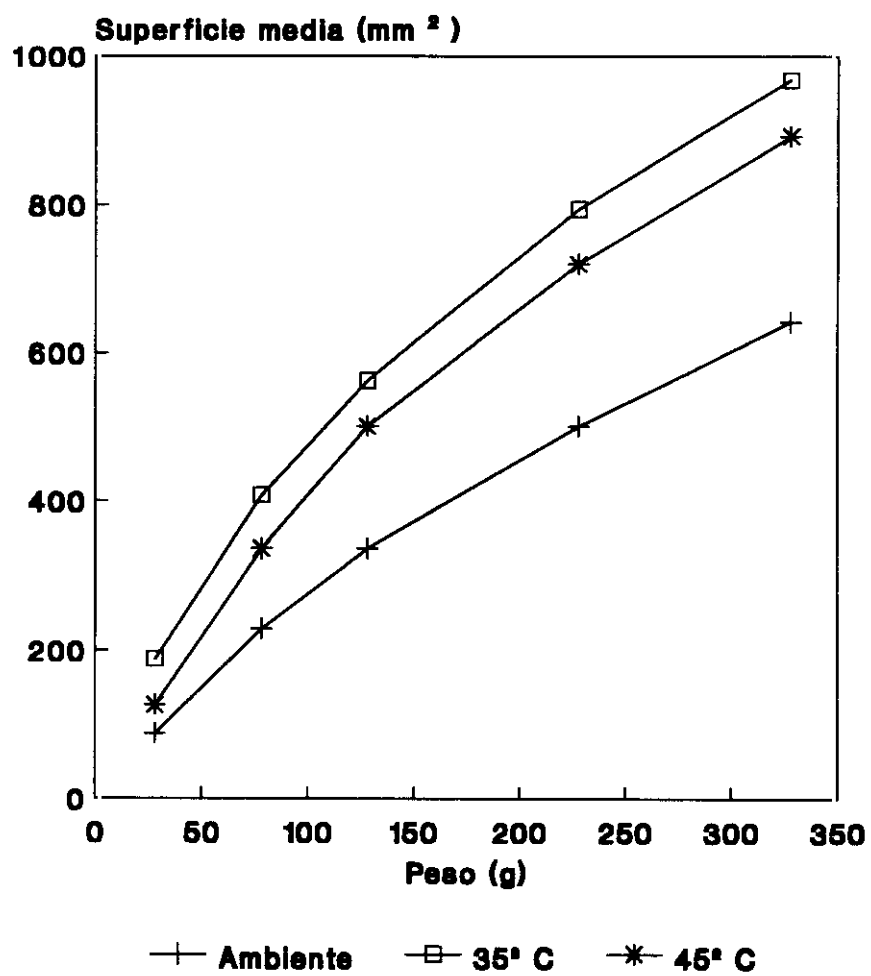
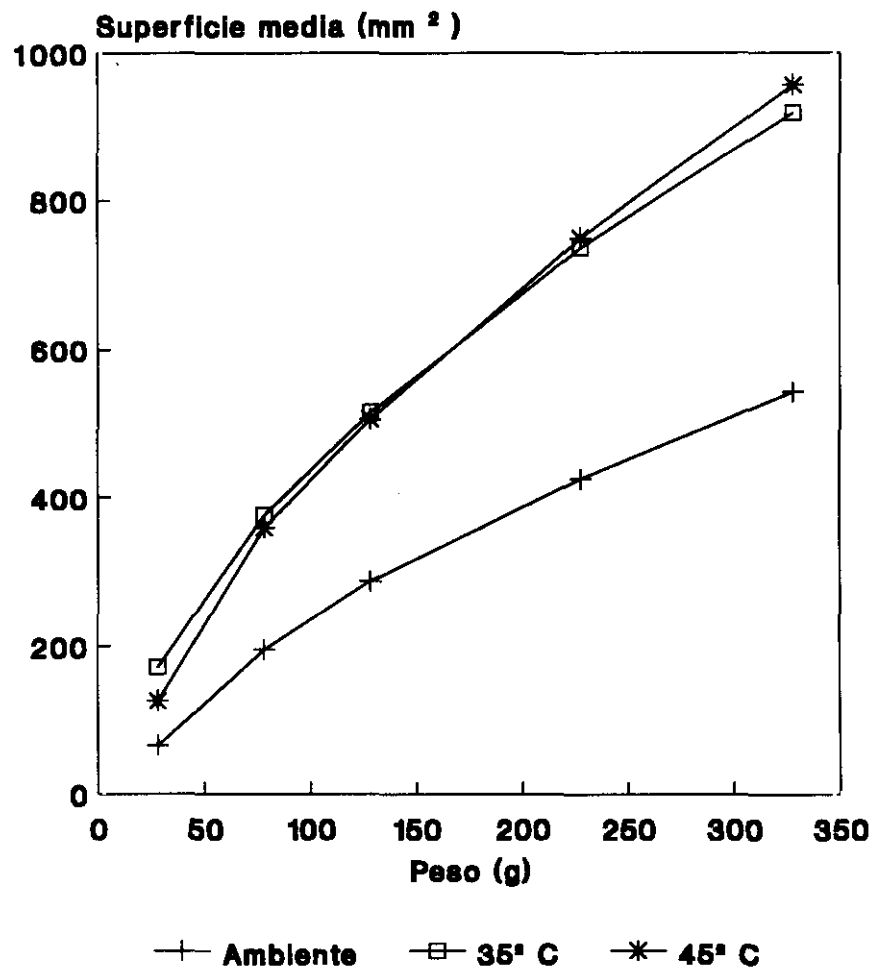


FIGURA 70

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores periodo de almacenamiento y temperatura afectaron significativamente ($p < 0,01$) a los valores de las variables en estudio y su interacción también fue significativa.

Para interpretar este análisis que presenta una interacción significativa entre los factores de influencia, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, se observaron diferencias significativas en todas las variables de estudio, para un nivel de significación de $p < 0,01$ en la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, índice de extensibilidad y pendiente, y para un nivel de significación $p < 0,05$ en el valor de la ordenada. Aplicada la prueba

de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso no presentó diferencias significativas entre su valor inicial, en el tercer y quinto mes, ni entre el cuarto, quinto y sexto mes. El índice de extensibilidad no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el tercer mes, ni entre el cuarto, quinto y sexto mes. La pendiente no presentó diferencias significativas entre su valor inicial, tercer y quinto mes, ni entre el cuarto, quinto y sexto mes de almacenamiento. El valor de la ordenada no presentó diferencias significativas entre los meses de almacenamiento.

A 35° C, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, las variables no presentaron valores significativamente diferentes entre el tercer y sexto mes, ni entre el cuarto y quinto mes.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en la superficie obtenida con 300 g y en el valor de la pendiente. Aplicada la prueba de Scheffé, solamente se observaron diferencias significativas en el valor de estas variables entre el tercer y quinto mes de almacenamiento. La superficie obtenida con 100 g, el índice de extensibilidad y la ordenada, no presentaron diferencias significativas.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas. Aplicada la prueba de Scheffé, el valor de la pendiente no presentó diferencias significativas entre 35° C y 45° C.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias fueron significativas ($p < 0,01$) para todas las variables. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, la superficie obtenida con 100 g y 300 g, el índice de extensibilidad y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre 35° C y 45° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas en todas las variables estudiadas, para un nivel de significación de $p < 0,01$ en la superficie con 100 g y 300 g de peso, índice de extensibilidad y ordenada; y para un nivel de significación $p < 0,05$ en la pendiente. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente fueron significativamente diferentes entre las muestras situadas a temperatura ambiente y 45° C.

Prueba de la t de Student

Esta prueba se realiza para evaluar las diferencias entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa para todas las variables de estudio, para un nivel de significación de $p < 0,001$ en la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, índice de extensibilidad y pendiente; y para un nivel de significación de $p < 0,05$ en la ordenada.

Conclusión parcial

Los datos extensométricos del vehículo de la Formulación IV, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla LXXVII y en la parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y lineal. Se comprueba que el índice de extensibilidad aumenta en función del incremento en la temperatura de almacenamiento.

En la figura 68 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de estudio. Se observa un aumento de la extensibilidad según se eleva la temperatura de almacenamiento

a 35° C y 45° C.

En las tablas LXXVIII, LXXIX y LXXX se presentan los datos extensométricos obtenidos a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se muestran los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El valor del índice de extensibilidad se encontró aproximadamente entre 400 mm² y 500 mm² en las muestras a temperatura ambiente, entre 500 mm² y 700 mm² en las muestras a 35° C y presentó un valor alrededor de 700 mm² en las muestras almacenadas a 45° C.

En las figuras 69 y 70 se representan gráficamente los datos extensométricos obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento respectivamente, bajo diferentes temperaturas de estudio. Se observa que a 35° C y 45° C aumenta la extensibilidad de la formulación.

7.4.2.4 Deslizometría

TABLA LXXXI

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (22° C)				Ángulo 30° (22° C)				Ángulo 40° (22° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	9 ± 0	5 ± 0	3 ± 1	-	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	17 ± 0	12 ± 0	7 ± 1	-	7 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
3	25 ± 0	17 ± 1	10 ± 1	4 ± 0	11 ± 1	5 ± 1	-	-	3 ± 1	-	-	-
4	32 ± 0	23 ± 1	14 ± 1	-	14 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
5	39 ± 1	28 ± 1	17 ± 2	6 ± 0	17 ± 2	9 ± 1	-	-	5 ± 1	-	-	-
6	46 ± 1	33 ± 1	20 ± 2	-	21 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
7	53 ± 1	38 ± 1	23 ± 2	9 ± 0	24 ± 2	12 ± 1	-	-	8 ± 1	-	-	-
8	60 ± 1	43 ± 2	26 ± 2	-	27 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
9	66 ± 1	48 ± 2	29 ± 2	10 ± 1	31 ± 2	15 ± 1	-	-	10 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	2,97	1,03	0,47	0,95	0,14	0,35	-	-	-0,70	-	-	-
b	7,12	5,28	3,22	1,05	3,42	1,65	-	-	1,20	-	-	-
r	0,999	0,999	0,999	0,984	0,999	0,997	-	-	0,996	-	-	-

TABLA LXXXII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (22° C)				Ángulo 30° (22° C)				Ángulo 40° (22° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	5 ± 1	2 ± 0	-	-	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	11 ± 1	6 ± 1	-	-	7 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
3	17 ± 1	9 ± 1	6 ± 1	-	10 ± 1	2 ± 0	-	-	2 ± 0	-	-	-
4	22 ± 1	13 ± 1	-	-	14 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
5	28 ± 1	16 ± 0	9 ± 1	-	17 ± 1	3 ± 0	-	-	3 ± 1	-	-	-
6	33 ± 1	19 ± 0	-	-	20 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
7	39 ± 2	22 ± 0	12 ± 1	-	24 ± 2	4 ± 0	-	-	5 ± 1	-	-	-
8	44 ± 2	25 ± 0	-	-	27 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
9	50 ± 2	28 ± 1	15 ± 2	-	31 ± 2	5 ± 0	-	-	7 ± 2	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-0,17	-0,53	1,50	-	-0,17	0,50	-	-	-0,85	-	-	-
b	5,57	3,22	1,50	-	3,43	0,50	-	-	0,85	-	-	-
r	0,999	0,999	1,000	-	0,999	1,000	-	-	0,990	-	-	-

TABLA LXXXIII

Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (20° C)				Ángulo 30° (21° C)				Ángulo 40° (20° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	9 ± 1	5 ± 0	4 ± 0	-	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	18 ± 1	12 ± 1	8 ± 0	-	8 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
3	26 ± 1	18 ± 1	12 ± 0	8 ± 1	13 ± 1	7 ± 0	-	-	5 ± 0	-	-	-
4	34 ± 1	24 ± 1	14 ± 1	-	17 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
5	41 ± 2	30 ± 1	17 ± 1	10 ± 1	21 ± 1	11 ± 0	-	-	9 ± 1	-	-	-
6	49 ± 2	35 ± 1	19 ± 1	-	25 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
7	57 ± 1	40 ± 1	21 ± 1	12 ± 1	29 ± 1	14 ± 0	-	-	13 ± 1	-	-	-
8	64 ± 1	45 ± 1	22 ± 1	-	32 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
9	73 ± 1	51 ± 2	23 ± 1	13 ± 1	35 ± 2	15 ± 0	-	-	16 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	1,97	0,72	4,73	5,65	0,33	3,65	-	-	-0,35	-	-	-
b	7,85	5,63	2,21	0,85	4,00	1,35	-	-	1,85	-	-	-
r	0,999	0,999	0,988	0,990	0,997	0,970	-	-	0,998	-	-	-

FIGURA 71

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

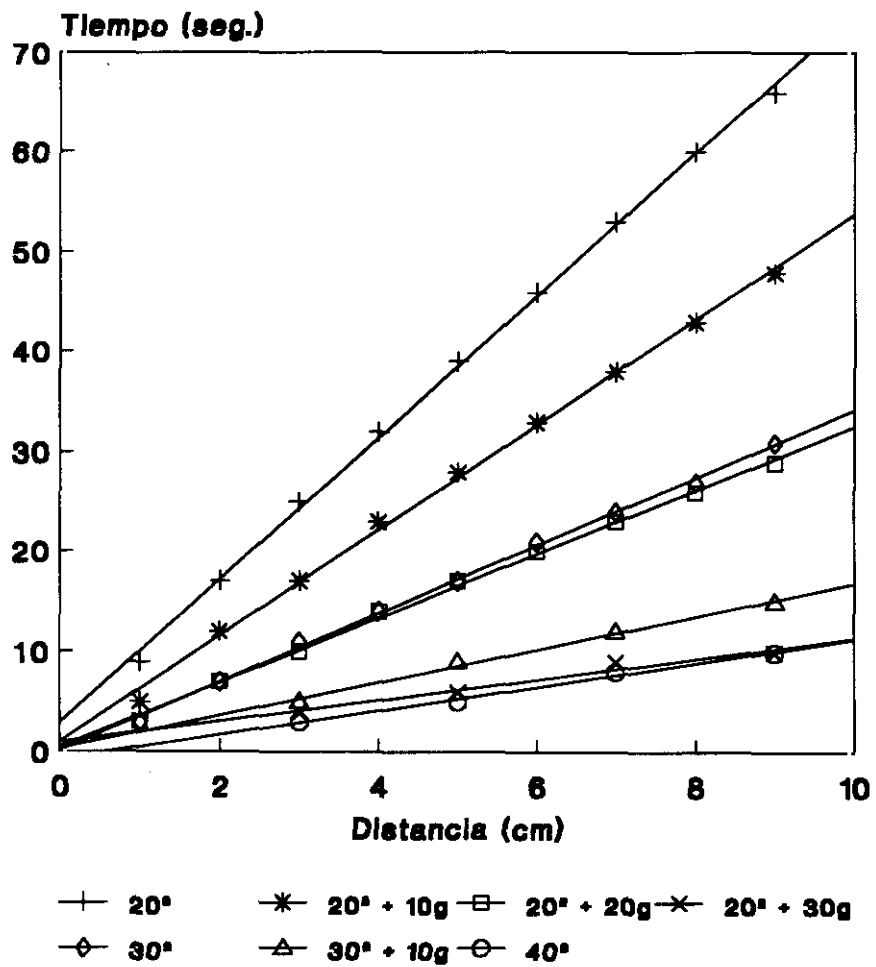


FIGURA 72

Representación gráfica de los datos deslizométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

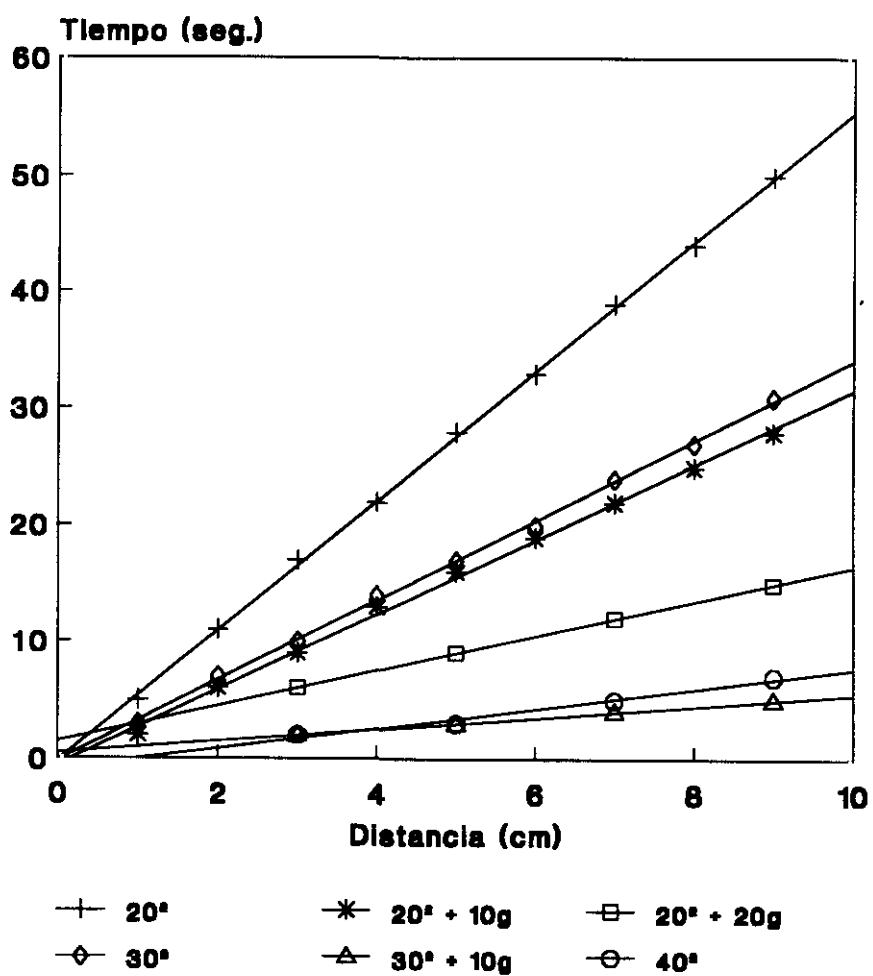
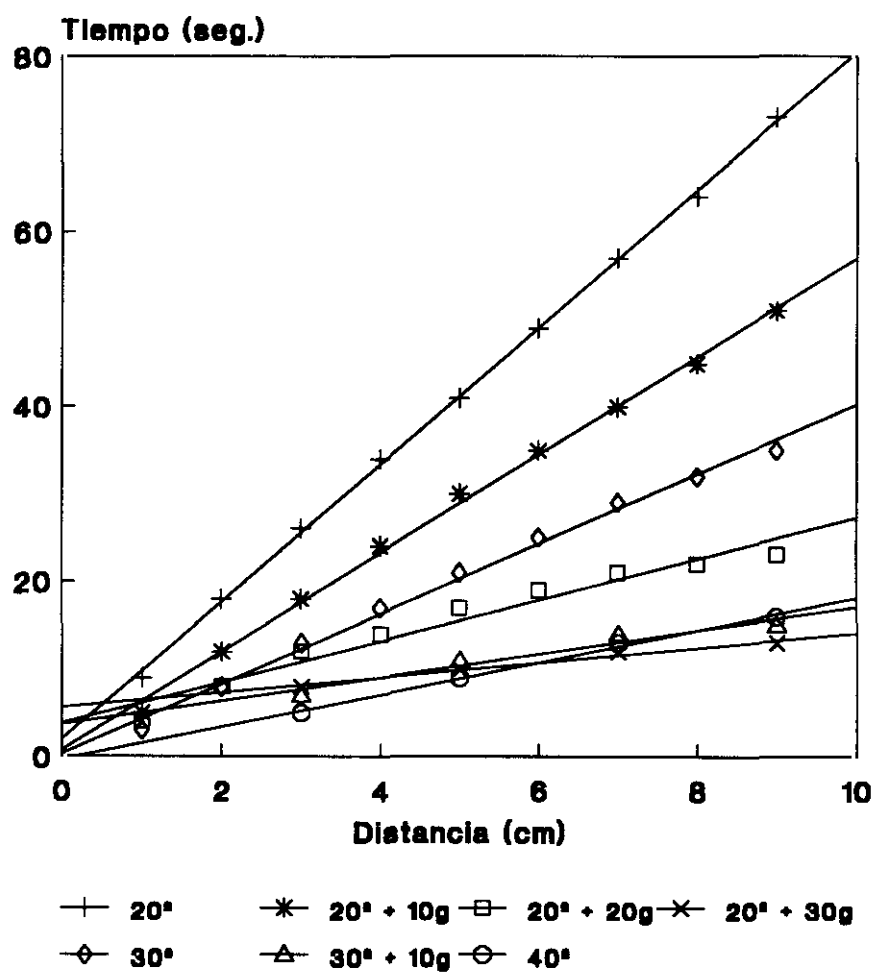


FIGURA 73

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

Los datos deslízométricos obtenidos en el vehículo de la formulación a tiempo inicial, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g, 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g y con un ángulo de 40° sin sobrecargas, se muestran en la tabla LXXXI. En la parte inferior de esta tabla se presentan los resultados del ajuste lineal.

En la tabla LXXXII se presentan los datos obtenidos después de un mes a 35° C, con un ángulo de inclinación de 20° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g y 20 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y peso adicional de 10 g y con un ángulo de 40° sin sobrecarga añadida.

Las medidas deslízométricas obtenidas después de un mes a 45° C, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y peso adicional de 10 g, 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso de 10 g y con un ángulo de 40° sin sobrecargas, se exponen en la tabla LXXXIII.

El deslizamiento se inicia con ángulos de 20°, 30° y 40° sin necesidad de utilizar sobrecarga adicional y el comportamiento deslízométrico es similar en las muestras almacenadas a elevadas temperaturas.

En las figuras 71, 72 y 73 se representan gráficamente los datos deslízométricos obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C. Los reogramas deslízométricos obtenidos son semejantes, por lo cual se deduce que la fluidez del vehículo apenas se altera por la temperatura de almacenamiento.

7.4.2.5 Viscosimetría

TABLA LXXXIV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	21,8 ± 1,2	21362 ± 1183	427,2 ± 23,7	2
1,5	22,1 ± 1,8	14410 ± 1180	432,3 ± 35,4	3
2,5	24,7 ± 2,0	9717 ± 769,5	485,9 ± 38,4	5
5,0	33,8 ± 1,7	6689 ± 318,8	668,9 ± 31,9	10
5,5	32,9 ± 0,9	5887 ± 161,6	647,6 ± 17,8	11
6,0	28,3 ± 1,5	4628 ± 239,7	555,4 ± 28,8	12
5,5	23,7 ± 1,2	4194 ± 163,9	461,3 ± 18,1	11
5,0	21,1 ± 1,2	4096 ± 164,0	409,6 ± 16,4	10
2,5	18,1 ± 1,9	6860 ± 283,3	343,0 ± 14,1	5
1,5	15,1 ± 0,5	9892 ± 344,7	296,8 ± 10,3	3
1,0	12,5 ± 0,4	12360 ± 565,4	247,3 ± 11,5	2

FIGURA 74

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

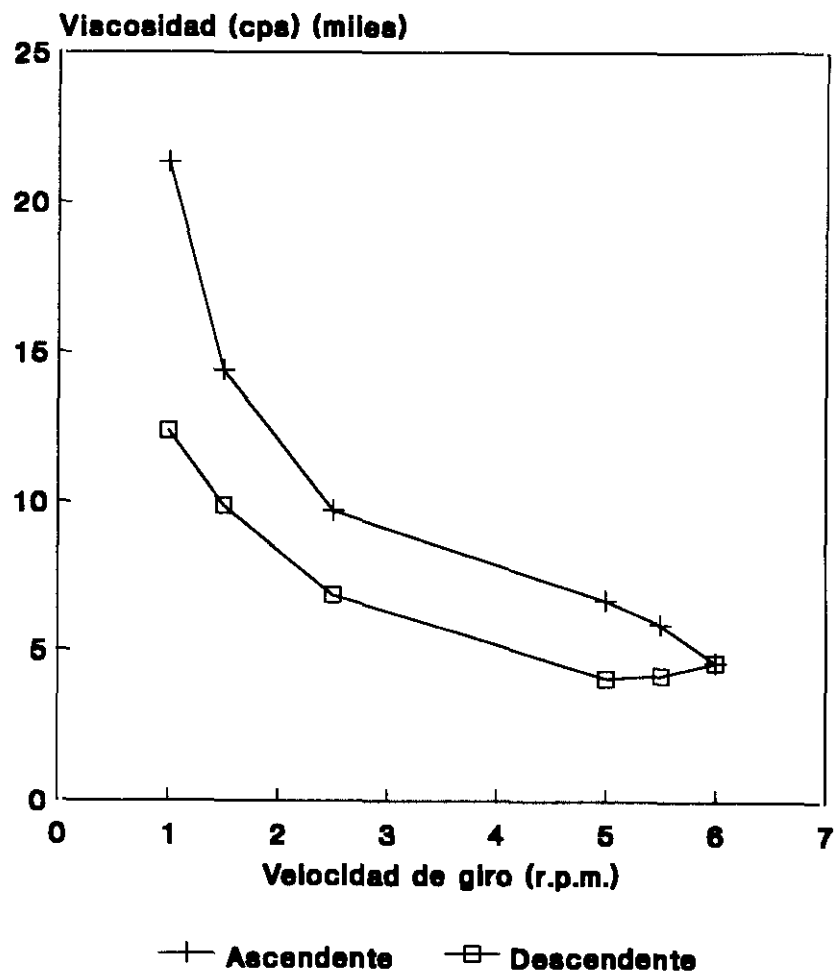


TABLA LXXXV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	31,9 ± 0,9	31373 ± 927,3	627,5 ± 18,6	2
1,5	27,4 ± 0,7	17969 ± 503,1	539,1 ± 15,1	3
2,5	34,8 ± 2,8	13662 ± 1100	683,1 ± 55,0	5
5,0	42,4 ± 0,4	8343 ± 81,6	834,3 ± 8,1	10
5,5	32,1 ± 1,1	5730 ± 199,9	630,4 ± 22,0	11
6,0	25,8 ± 1,6	4244 ± 258,0	509,2 ± 31,0	12
5,5	21,6 ± 1,7	3856 ± 315,0	424,2 ± 34,6	11
5,0	19,1 ± 1,6	3762 ± 306,7	376,2 ± 30,7	10
2,5	13,5 ± 1,0	5387 ± 359,5	269,3 ± 17,9	5
1,5	10,6 ± 1,1	6995 ± 733,3	209,8 ± 22,0	3
1,0	8,4 ± 0,8	8291 ± 835,2	165,8 ± 16,7	2

TABLA LXXXVI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	17,8 ± 0,1	17457 ± 59,6	349,1 ± 1,1	2
1,5	20,0 ± 0,7	13157 ± 454,4	394,7 ± 13,6	3
2,5	23,1 ± 0,8	9040 ± 274,0	452,0 ± 13,7	5
5,0	25,3 ± 4,4	5021 ± 833,5	502,1 ± 83,3	10
10,0	23,0 ± 3,4	2294 ± 318,3	458,9 ± 63,6	20
15,0	19,4 ± 2,9	1284 ± 179,7	385,0 ± 53,9	30
20,0	17,4 ± 2,6	864,4 ± 122,7	345,8 ± 49,1	40
15,0	14,4 ± 2,1	958,6 ± 127,8	287,6 ± 38,4	30
10,0	12,2 ± 1,8	1219 ± 170,2	243,8 ± 34,0	20
5,0	10,3 ± 1,5	2026 ± 288,7	202,6 ± 28,9	10
2,5	9,1 ± 1,3	3462 ± 492,2	173,1 ± 24,6	5
1,5	8,0 ± 1,0	5162 ± 661,1	154,9 ± 19,8	3
1,0	6,8 ± 0,9	6760 ± 935,0	135,2 ± 18,7	2

TABLA LXXXVII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	28,7 ± 0,1	28181 ± 77,5	563,6 ± 1,6	2
1,5	31,8 ± 1,0	20918 ± 656,5	627,5 ± 19,7	3
2,5	41,6 ± 1,1	16311 ± 432,0	815,6 ± 21,6	5
5,0	46,1 ± 1,9	9140 ± 457,5	914,0 ± 45,7	10
10,0	36,0 ± 10,2	3553 ± 1020	710,7 ± 204,0	20
15,0	36,8 ± 9,9	2427 ± 662,2	728,2 ± 198,7	30
20,0	34,4 ± 7,3	1701 ± 368,5	680,6 ± 147,5	40
15,0	30,3 ± 6,0	2006 ± 410,8	601,7 ± 123,3	30
10,0	26,0 ± 5,3	2573 ± 546,9	514,7 ± 109,4	20
5,0	16,9 ± 1,6	3313 ± 317,7	331,3 ± 31,8	10
2,5	22,9 ± 1,2	8947 ± 472,0	447,4 ± 23,6	5
1,5	15,5 ± 7,3	10131 ± 4760	303,9 ± 142,8	3
1,0	13,3 ± 7,2	13039 ± 7050	260,8 ± 141,0	2

FIGURA 75

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

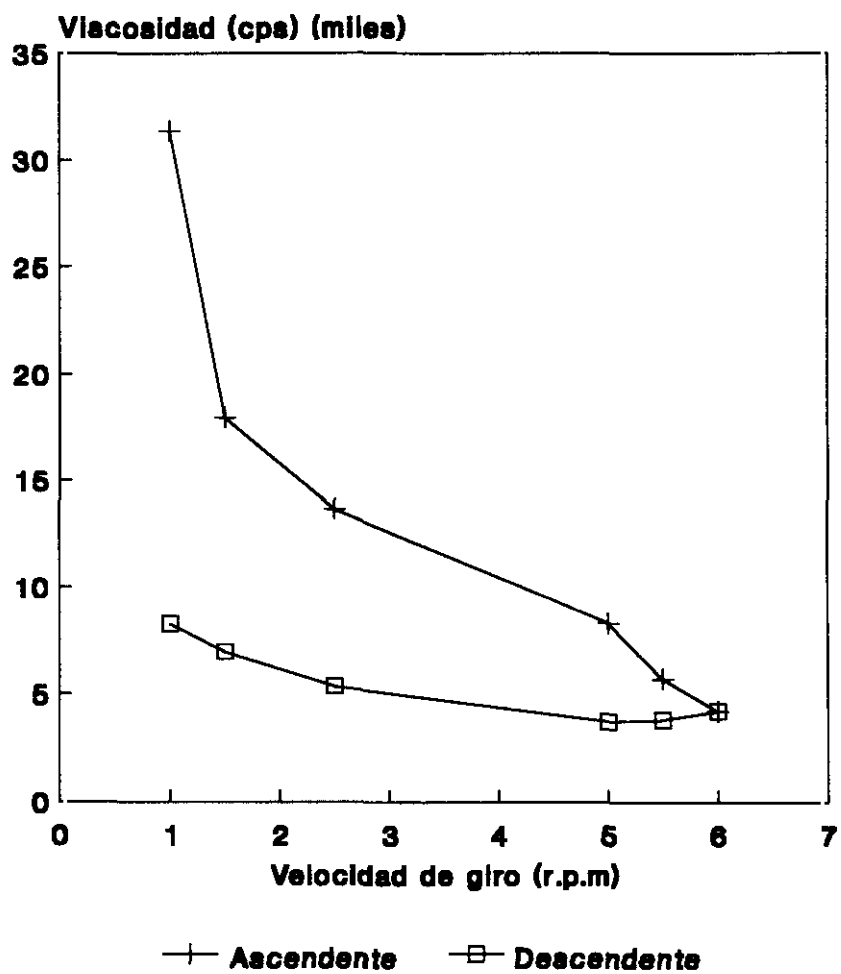


FIGURA 76

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35°C .

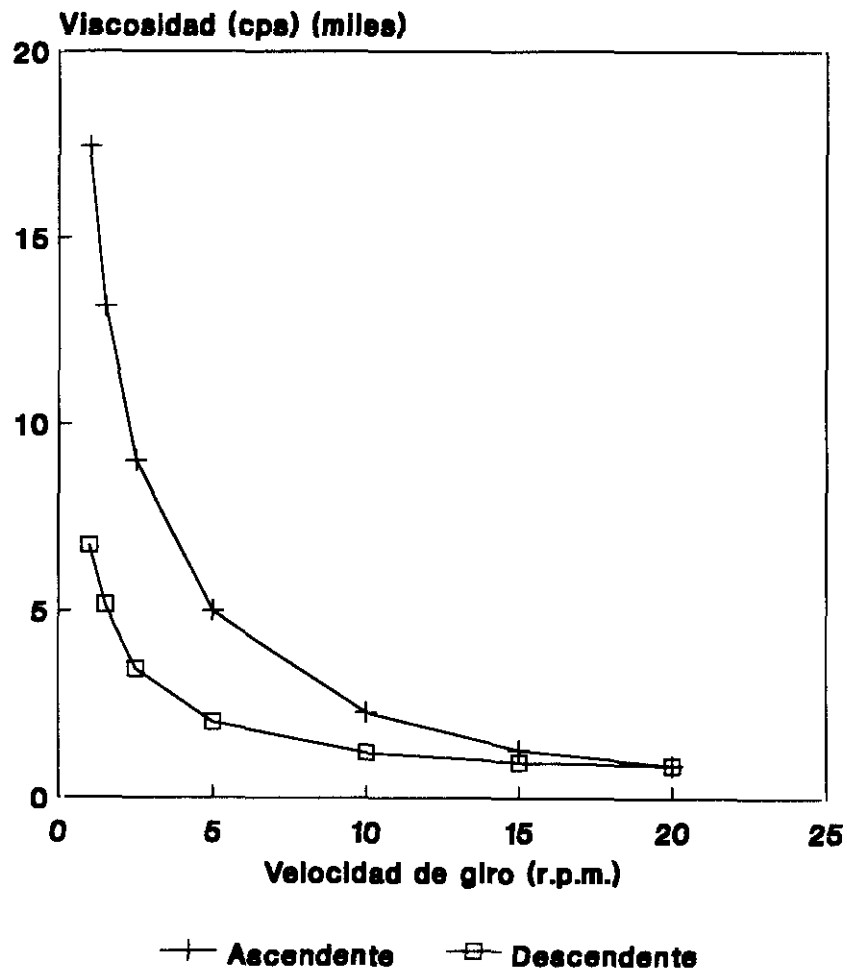
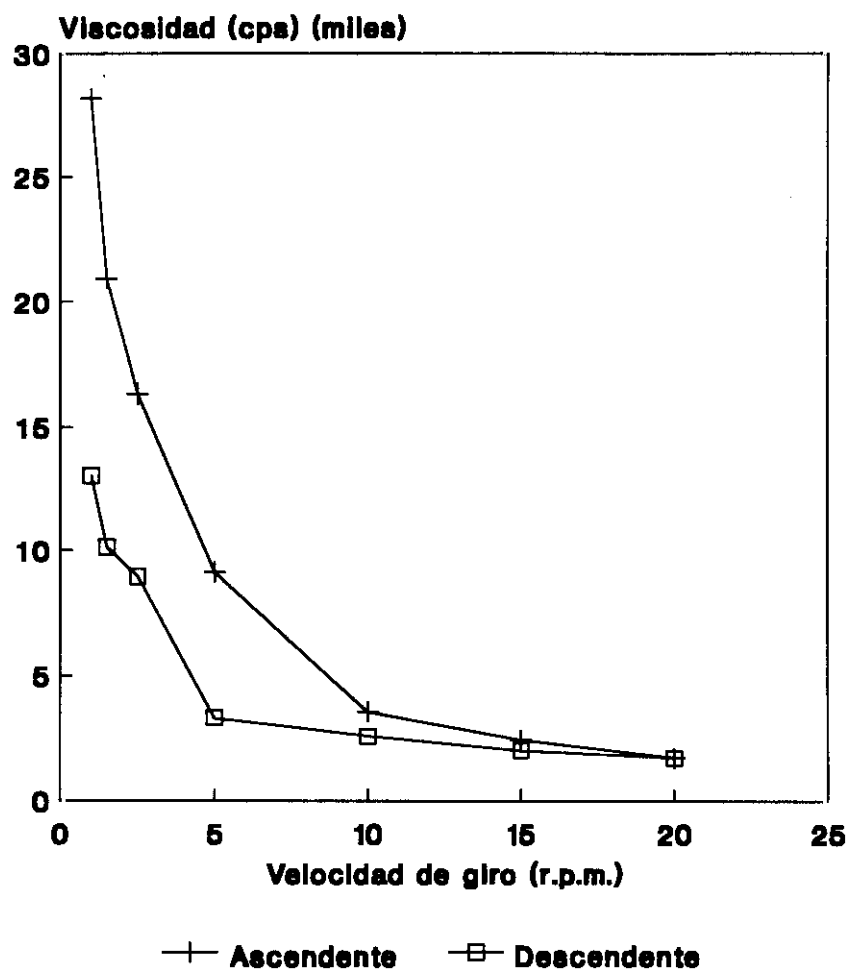


FIGURA 77

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en todos los ensayos fue el CP-41.

En la tabla LXXXIV se exponen los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente y en la figura 74 se representa el reograma correspondiente a los datos experimentales. A la velocidad de giro de 5 r.p.m., la fuerza de torsión presenta un valor máximo, y la viscosidad aparente es de 6.689 cps. El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico, tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,46 y que se ajusta al modelo matemático de Power Law.

Los valores medios de tres ensayos realizados en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se presentan en las tablas LXXXV, LXXXVI y LXXXVII, respectivamente. Los reogramas correspondientes se representan en las figuras 75, 76 y 77.

A temperatura ambiente, 35° C y 45° C, la torsión posee un valor máximo a la velocidad de giro de 5 r.p.m. y la viscosidad es de 8.343 cps, 5.021 cps y 9.140 cps, respectivamente.

El comportamiento corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, con una elevada tixotropía y un índice tixotrópico medio de 1,68; 1,75 y 1,82 en las muestras situadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente.

7.4.2.6 Granulometría

TABLA LXXXVIII

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	44,42	41,35	6,23	6,85
1,0 - 2,0	40,11	43,80	19,57	25,18
2,0 - 3,0	8,53	8,77	12,82	15,39
3,0 - 4,0	3,65	3,80	11,18	13,38
4,0 - 5,0	1,79	1,38	8,89	7,96
5,0 - 6,0	0,62	0,55	4,58	4,71
6,0 - 7,0	0,40	0,14	4,22	1,68
7,0 - 8,0	0,12	0,09	1,69	1,51
8,0 - 9,0	0,10	0,03	1,86	0,62
9,0 - 10,0	0,06	0,01	1,23	0,28
10,0 - 20,0	0,13	0,06	5,20	3,09
20,0 - 30,0	0,03	0,02	4,53	3,98
30,0 - 40,0	0,01	0,00	4,09	0,00
40,0 - 50,0	0,01	0,00	4,70	0,84
50,0 - 60,0	0,00	0,01	2,29	4,79
60,0 - 70,0	0,00	0,00	0,72	2,35
70,0 - 80,0	0,00	0,00	2,12	0,76
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,00	0,00
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,00	0,81
100,0 - 150,0	0,00	0,00	4,09	5,83

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
1,42 \pm 1,41	1,39 \pm 1,21	1,40 \pm 1,31	2,00 \pm 1,52	1,84 \pm 1,29	1,92 \pm 1,40

TABLA LXXXIX

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	42,67	44,34	7,93	8,13
1,0 - 2,0	43,26	40,85	28,72	26,29
2,0 - 3,0	8,52	7,97	16,75	15,63
3,0 - 4,0	3,29	3,81	13,18	14,67
4,0 - 5,0	1,38	1,80	8,98	11,54
5,0 - 6,0	0,55	0,57	5,43	5,40
6,0 - 7,0	0,12	0,32	1,62	4,37
7,0 - 8,0	0,05	0,13	0,98	2,24
8,0 - 9,0	0,04	0,07	0,88	1,61
9,0 - 10,0	0,03	0,03	1,07	0,85
10,0 - 20,0	0,08	0,11	4,74	6,26
20,0 - 30,0	0,01	0,00	1,05	0,68
30,0 - 40,0	0,00	0,01	0,00	2,33
40,0 - 50,0	0,00	0,00	2,05	0,00
50,0 - 60,0	0,00	0,00	3,83	0,00
60,0 - 70,0	0,00	0,00	0,00	0,00
70,0 - 80,0	0,00	0,00	0,88	0,00
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,86	0,00
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,00	0,00
100,0 - 150,0	0,00	0,00	1,04	0,00

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
1,37 \pm 1,07	1,39 \pm 1,07	1,38 \pm 1,07	1,74 \pm 1,13	1,75 \pm 1,13	1,74 \pm 1,13

TABLA XC

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

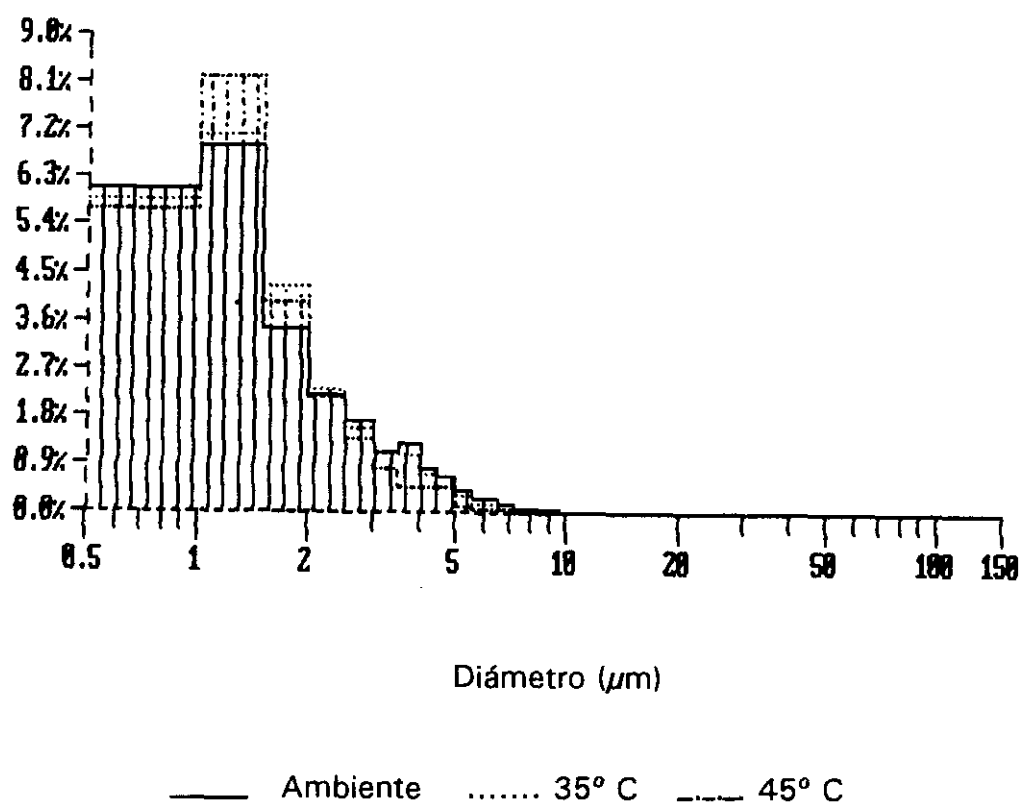
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	41,35	43,67	4,36	3,63
1,0 - 2,0	47,15	43,43	17,21	12,52
2,0 - 3,0	7,72	7,53	8,56	6,84
3,0 - 4,0	2,01	2,96	4,40	5,22
4,0 - 5,0	1,10	1,33	4,17	3,85
5,0 - 6,0	0,25	0,45	1,41	2,05
6,0 - 7,0	0,12	0,19	0,96	1,20
7,0 - 8,0	0,06	0,09	0,60	0,74
8,0 - 9,0	0,02	0,02	0,22	0,23
9,0 - 10,0	0,03	0,03	0,53	0,42
10,0 - 20,0	0,08	0,16	2,65	4,48
20,0 - 30,0	0,04	0,04	4,07	4,29
30,0 - 40,0	0,02	0,02	4,71	3,72
40,0 - 50,0	0,02	0,03	5,71	8,85
50,0 - 60,0	0,01	0,01	5,33	5,80
60,0 - 70,0	0,01	0,01	4,97	5,70
70,0 - 80,0	0,00	0,01	4,00	4,89
80,0 - 90,0	0,00	0,00	3,79	3,39
90,0 - 100,0	0,00	0,00	3,25	3,50
100,0 - 150,0	0,01	0,01	19,10	18,70

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			AREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
1,35 \pm 1,87	1,41 \pm 2,19	1,38 \pm 2,03	2,31 \pm 2,10	2,60 \pm 2,49	2,45 \pm 2,29

FIGURA 78

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en número obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.



Conclusión parcial

En las tablas LXXXVIII, LXXXIX y XC se presentan los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula, para las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en su parte inferior se reúnen los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, el porcentaje de partículas en la distribución en número se encuentra principalmente en el intervalo de 0-2 μm , y en la distribución en área, el mayor número de partículas está comprendido en el intervalo de 1-4 μm . El diámetro medio de longitud es de 1,40 μm y el diámetro medio de área es de 1,92 μm .

En las muestras a 35° C, el porcentaje de partículas en la distribución en número se localiza principalmente en el intervalo de 0-2 μm y en la distribución en área en el intervalo de 1-4 μm . El diámetro medio de longitud es de 1,38 μm y el diámetro medio de área es de 1,74 μm .

En las muestras a 45° C, la distribución de partículas en número es similar a la que presentan las muestras sometidas a 35° C, mientras que la distribución de partículas en área es diferente porque el porcentaje mayoritario se encuentra repartido entre los intervalos de 1-2 μm y 100-150 μm , lo cual supone un aumento de superficie de las partículas. El diámetro medio de longitud es de 1,38 μm y el diámetro medio de área es de 2,45 μm .

Los valores de los diámetros medios no sufren cambios por la influencia de la temperatura, excepto el diámetro de área en la muestra almacenada a 45° C, que se incrementa alrededor de 1 μm .

En la figura 78, se representa el histograma de frecuencias de tamaño de partículas correspondiente a la distribución en número, para las muestras

sometidas a las tres temperaturas. La representación gráfica muestra un buen solapamiento de los histogramas, aunque se aprecia una evolución hacia partículas mayores en función de la temperatura de almacenamiento.

7.4.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA XCI

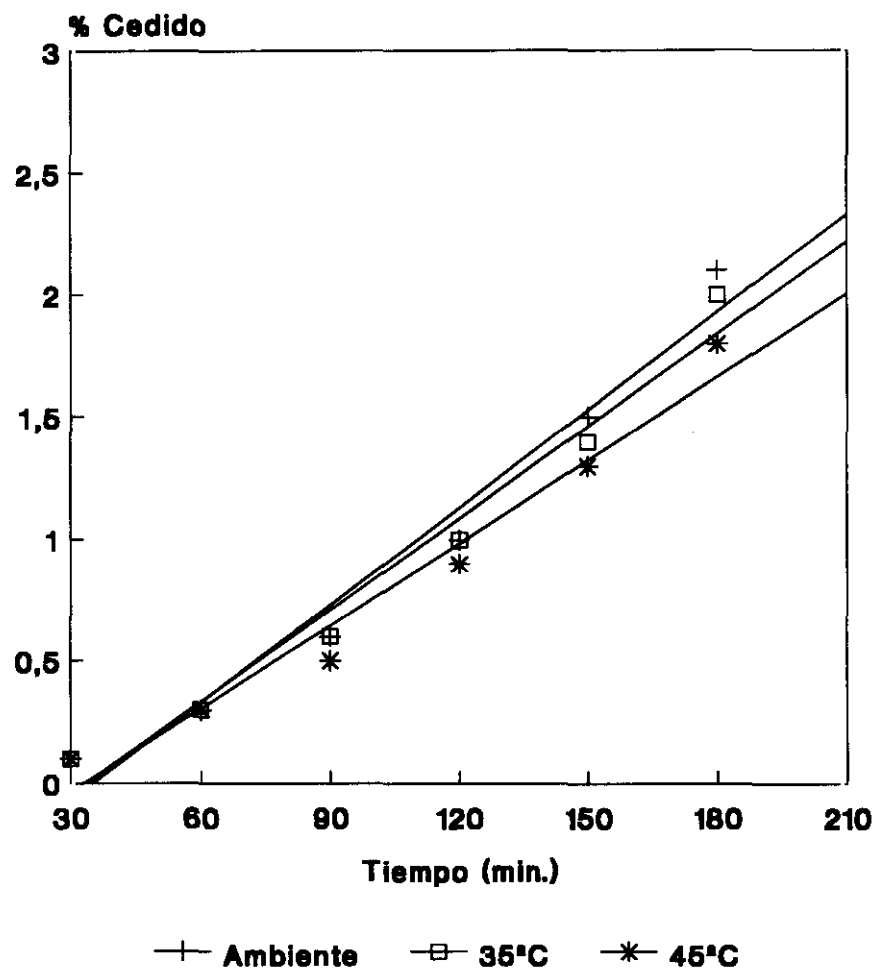
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0
60	0,3 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0
90	0,6 \pm 0,0	0,6 \pm 0,0	0,5 \pm 0,0
120	1,0 \pm 0,0	1,0 \pm 0,1	0,9 \pm 0,0
150	1,5 \pm 0,0	1,4 \pm 0,2	1,3 \pm 0,1
180	2,1 \pm 0,0	2,0 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,50	- 0,44	- 0,39
b	0,01	0,01	0,01
r	0,984	0,984	0,987
ORDEN UNO			
a	0,07	0,08	0,07
b	0,02	0,02	0,02
r	0,972	0,976	0,973
HIGUCHI			
a	- 1,56	- 1,44	- 1,29
b	0,25	0,24	0,21
r	0,955	0,955	0,960

FIGURA 79

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza de un factor, temperatura de almacenamiento, se realizó para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de las variables de estudio, entre las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

Conclusión parcial

En la tabla XCI se presentan los datos de cesión a través de membrana de ketoprofeno, obtenidos después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno al finalizar los ensayos de tres horas, fue alrededor de un 2% a las diferentes temperaturas de conservación de las muestras, y la ecuación de orden cero fue la que presentó el mejor ajuste cinético.

En la figura 79, se representa gráficamente la liberación del ketoprofeno después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio. Se comprueba que la velocidad de liberación del ketoprofeno es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA
FORMULACIÓN IV

- Estabilidad química durante el almacenamiento bajo las diferentes temperaturas de estudio.
- Conservación de los caracteres organolépticos durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas.
- *Ligera disminución del pH en el almacenamiento a 35° C y 45° C.*
- El comportamiento penetrométrico es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C, aunque a esta última temperatura se observa una disminución de consistencia. Por el contrario, en las muestras sometidas a 45° C se observa un cambio en el comportamiento penetrométrico con un aumento en la velocidad de penetración.
La penetración a los dos minutos de ensayo y la ordenada en el origen del ajuste logarítmico fueron semejantes a las obtenidas en la Formulación III.
- La extensibilidad aumenta después del almacenamiento a 35° C y 45° C. El valor de la ordenada en el origen del ajuste lineal fue similar al obtenido en las Formulaciones I y III.
- La fluidez del vehículo de la formulación prácticamente no se altera por la temperatura de almacenamiento.
- El comportamiento reológico finalizado el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C, corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos y tixotrópicos. Se observa una disminución en la viscosidad aparente de las muestras sometidas a 35° C, y un ligero incremento de este parámetro en las muestras almacenadas a 45° C.

- La distribución del tamaño de partícula muestra una evolución hacia partículas mayores, en función de la temperatura de almacenamiento.
- La cesión del ketoprofeno a través de membrana, no se afectó significativamente por la temperatura de almacenamiento.

7.5 Formulación V

7.5.1. ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA XCII

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,769	0,773	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,792	0,772	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,785	0,768	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	45	0,770	0,771	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
2	21 - 25	0,780	0,772	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,771	0,770	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,752	0,760	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
3	21 - 25	0,783	0,770	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,786	0,771	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	45	0,738	0,730	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
4	21 - 25	0,773	0,773	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	35	0,770	0,771	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,675	0,701	2,5	2,6	2,5 (89,3) \pm 0,1
5	21 - 25	0,799	0,773	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,783	0,772	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	45	0,724	0,733	2,7	2,7	2,7 (96,4) \pm 0,0
6	21 - 25	0,777	0,772	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,755	0,771	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,645	0,640	2,4	2,4	2,4 (85,7) \pm 0,0

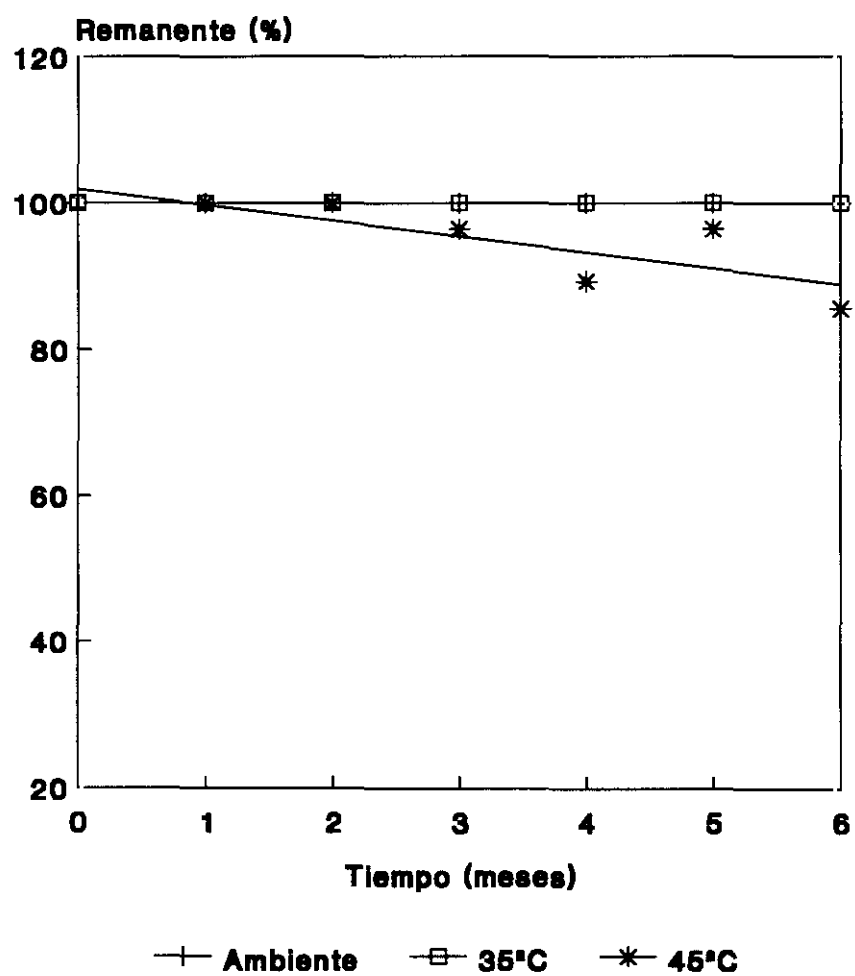
TABLA XCIII

Ajuste a modelos cinéticos

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	-	-	2,85
	b	-	-	- 0,06 (s = 0,02)
	r	-	-	- 0,818 (p = 0,05)
ORDEN UNO	a	-	-	2,86
	b	-	-	- 0,02 (s = 0,01)
	r	-	-	0,813 (p = 0,05)

FIGURA 80

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla XCII se agrupan los datos experimentales del contenido de ketoprofeno en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas de estudio. Se observa que en las muestras conservadas a temperatura ambiente y a 35° C el ketoprofeno es totalmente estable durante toda la experiencia. A 45° C, se observa una pérdida del 4 % de ketoprofeno en el tercer mes de almacenamiento y al finalizar el estudio la pérdida ascendió al 15 %.

El ajuste a modelos cinéticos del proceso degradativo de la formulación almacenada a 45° C se presenta en la tabla XCIII. La ecuación de orden cero representa el mejor ajuste como demuestra su coeficiente de regresión. La constante de velocidad de degradación es muy baja, lo cual establece un proceso degradativo muy lento.

La figura 80 representa el porcentaje de ketoprofeno remanente en la formulación en función del tiempo de almacenamiento, para las diferentes temperaturas ensayadas. A temperatura ambiente y a 35° C, la representación de los datos experimentales corresponde a una recta horizontal ya que existe una total estabilidad química en la formulación. A 45° C, la representación del proceso degradativo corresponde a una recta de pendiente negativa cuyo valor es muy bajo $- 0,06 \text{ meses}^{-1}$.

7.5.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.5.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA XCIV

Evolución de los caracteres organolépticos durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color blanco, brillante, homogénea. Cremosa, blanda. Evanescente, lavable.	4,5
1	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35		4,5
	45		4,4
2	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35		4,5
	45		4,5
3	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35		4,5
	45		4,5
4	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35	Sin cambios	4,1
	45	Falta de homogeneidad	4,2
5	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35	Sin cambios	4,1
	45	Cambio de consistencia	4,2
6	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35	Sin cambios	4,1
	45	Falta de homogeneidad	4,2

Conclusión parcial

La tabla XCIV agrupa los datos de caracteres organolépticos y pH de la formulación durante el periodo de la experiencia a diferentes temperaturas de estudio. A temperatura ambiente y a 35° C no se producen cambios en el aspecto de la formulación, ni en su comportamiento en aplicación que continúan siendo satisfactorios. En las muestras sometidas a 45° C, a partir del cuarto mes de almacenamiento se aprecian cambios en la consistencia y en la homogeneidad de la formulación.

El pH de la formulación recién preparada es de 4,5 y se mantiene prácticamente estable durante todo el estudio en las muestras conservadas a temperatura ambiente. En las muestras sometidas a 35° C y 45° C, se observa a partir del cuarto mes de almacenamiento una disminución de aproximadamente tres décimas en el valor del pH inicial.

7.5.2.2 Penetrometría

TABLA XCV

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (19° C)	ALMACENADO A 35° C (20° C)	ALMACENADO A 45° C (--° C)
5	307 ± 1,9	327 ± 1,5	-
7	308 ± 2,1	327 ± 1,1	-
10	309 ± 1,8	328 ± 1,4	-
15	310 ± 1,7	329 ± 1,1	-
30	312 ± 0,7	330 ± 1,1	-
60	314 ± 0,7	331 ± 1,4	-
120	317 ± 1,5	333 ± 1,8	-

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	302,08	323,73	-
b	0,01	0,00	-
r	0,997	0,991	-
LOGARÍTMICO			
a	301,95	323,68	-
b	3,04	1,88	-
r	0,996	0,991	-

FIGURA 81

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

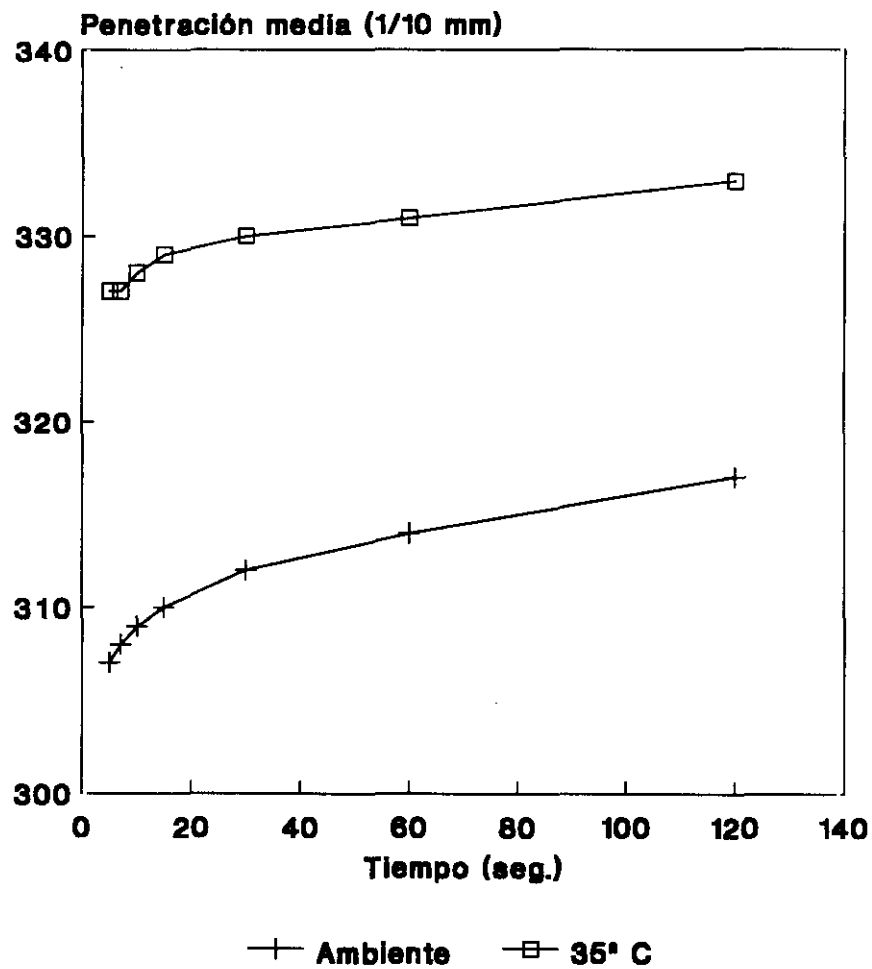


FIGURA 82

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

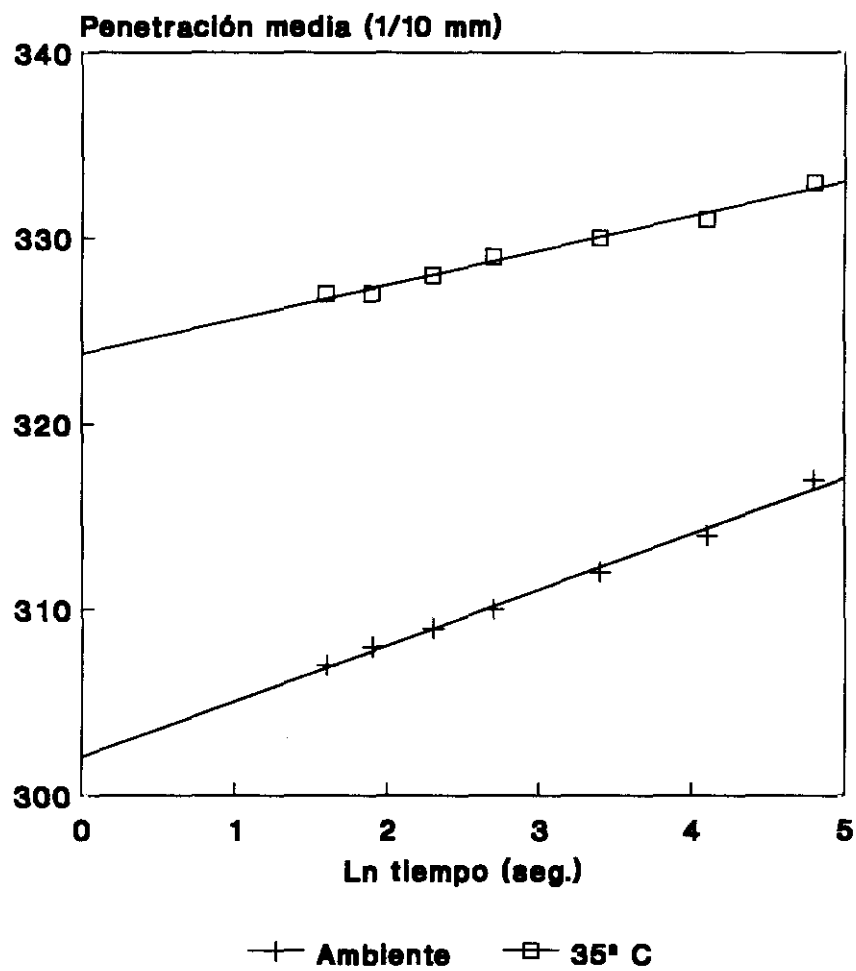


TABLA XCVI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (25° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (26° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (16° C)
5	241 ± 2,6	-	245 ± 1,3	231 ± 1,9	-	222 ± 1,8	202 ± 2,6
7	241 ± 2,3	-	246 ± 1,3	233 ± 1,6	-	223 ± 1,5	212 ± 2,3
10	242 ± 2,3	-	247 ± 1,5	235 ± 1,3	-	225 ± 1,5	220 ± 0,5
15	244 ± 2,1	-	249 ± 1,5	237 ± 0,9	-	227 ± 1,6	226 ± 1,1
30	245 ± 1,9	-	253 ± 1,1	242 ± 1,2	-	233 ± 1,3	235 ± 0,8
60	248 ± 1,5	-	258 ± 1,3	248 ± 1,9	-	238 ± 1,9	243 ± 0,4
120	251 ± 1,1	-	264 ± 1,1	254 ± 1,5	-	245 ± 1,1	251 ± 0,5

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	235,25	-	234,59	219,52	-	209,71	186,96
b	0,01	-	0,02	0,03	-	0,03	0,06
r	0,987	-	0,988	0,996	-	0,993	0,980
LOGARÍTMICO							
a	235,05	-	233,92	218,54	-	208,65	183,47
b	3,20	-	5,97	7,20	-	7,31	14,62
r	0,987	-	0,987	0,995	-	0,992	0,986

TABLA XCVII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (26° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (16° C)
5	-	267 ± 1,6	266 ± 2,6	-	255 ± 1,6	226 ± 1,5
7	-	268 ± 1,1	269 ± 1,8	-	258 ± 1,3	233 ± 1,5
10	-	271 ± 1,1	271 ± 1,3	-	260 ± 0,8	241 ± 0,5
15	-	273 ± 1,6	275 ± 0,5	-	265 ± 0,8	248 ± 0,8
30	-	278 ± 0,9	280 ± 1,1	-	271 ± 0,5	259 ± 1,1
60	-	282 ± 0,9	286 ± 1,3	-	279 ± 1,3	269 ± 1,3
120	-	288 ± 0,8	291 ± 0,5	-	287 ± 1,8	278 ± 0,5

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	256,29	254,28	-	239,52	206,28
b	-	0,02	0,03	-	0,04	0,06
r	-	0,997	0,999	-	0,998	0,993
LOGARÍTMICO						
a	-	255,58	253,31	-	237,86	202,18
b	-	6,61	7,90	-	10,07	16,25
r	-	0,997	0,999	-	0,997	0,996

TABLA XCVIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (26° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
5	-	296 ± 1,7	255 ± 1,5	-	-	-
7	-	298 ± 1,5	257 ± 1,2	-	-	-
10	-	300 ± 1,3	260 ± 0,8	-	-	-
15	-	303 ± 1,6	263 ± 1,6	-	-	-
30	-	308 ± 1,3	270 ± 1,7	-	-	-
60	-	314 ± 0,9	278 ± 1,9	-	-	-
120	-	320 ± 0,9	285 ± 1,3	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	283,83	239,70	-	-	-
b	-	0,02	0,03	-	-	-
r	-	0,998	0,998	-	-	-
LOGARÍTMICO						
a	-	282,99	238,16	-	-	-
b	-	7,58	9,63	-	-	-
r	-	0,997	0,997	-	-	-

FIGURA 83

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

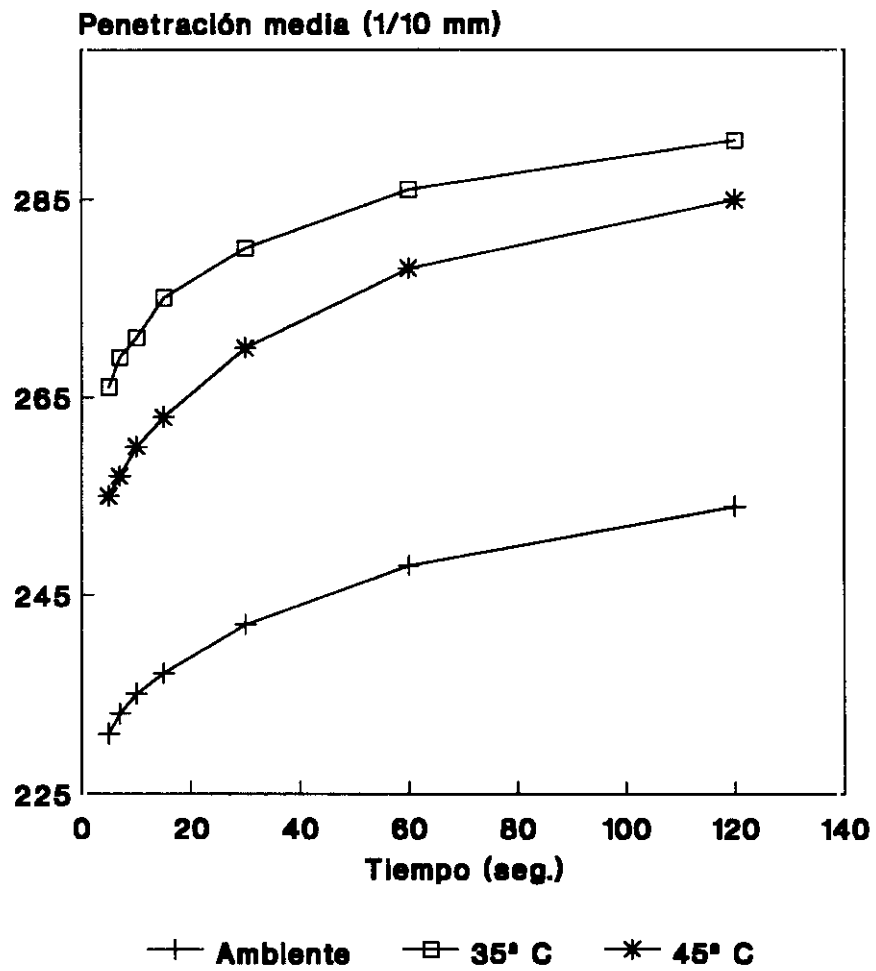


FIGURA 84

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

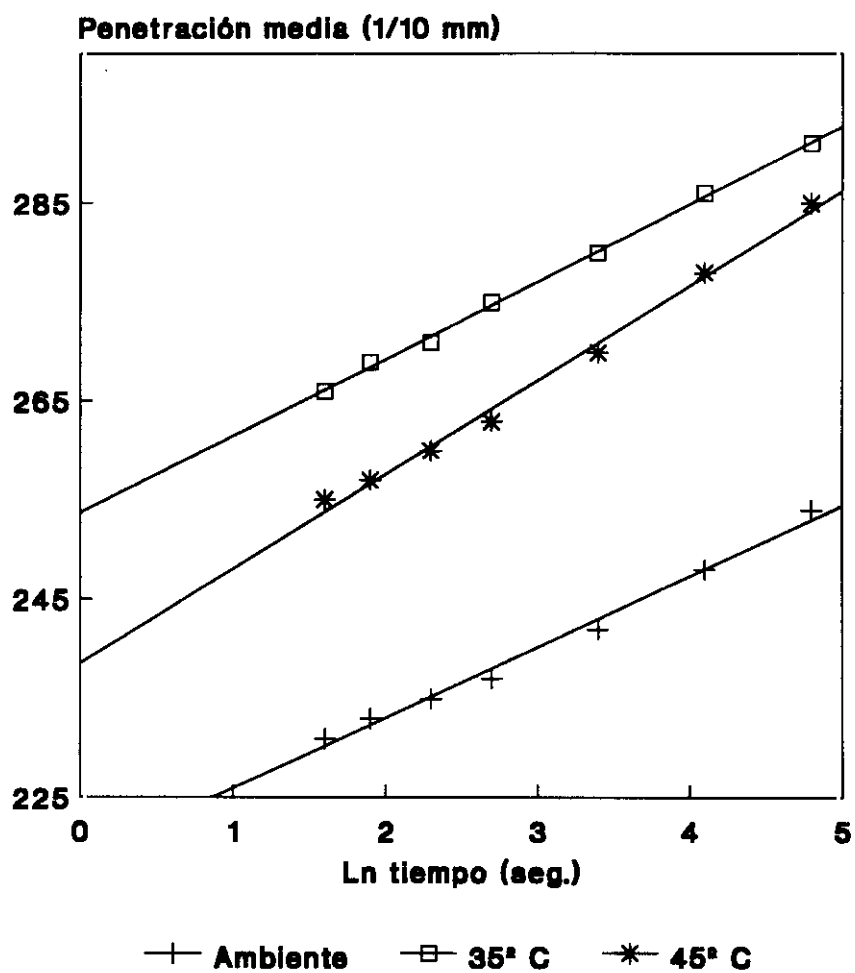


FIGURA 85

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

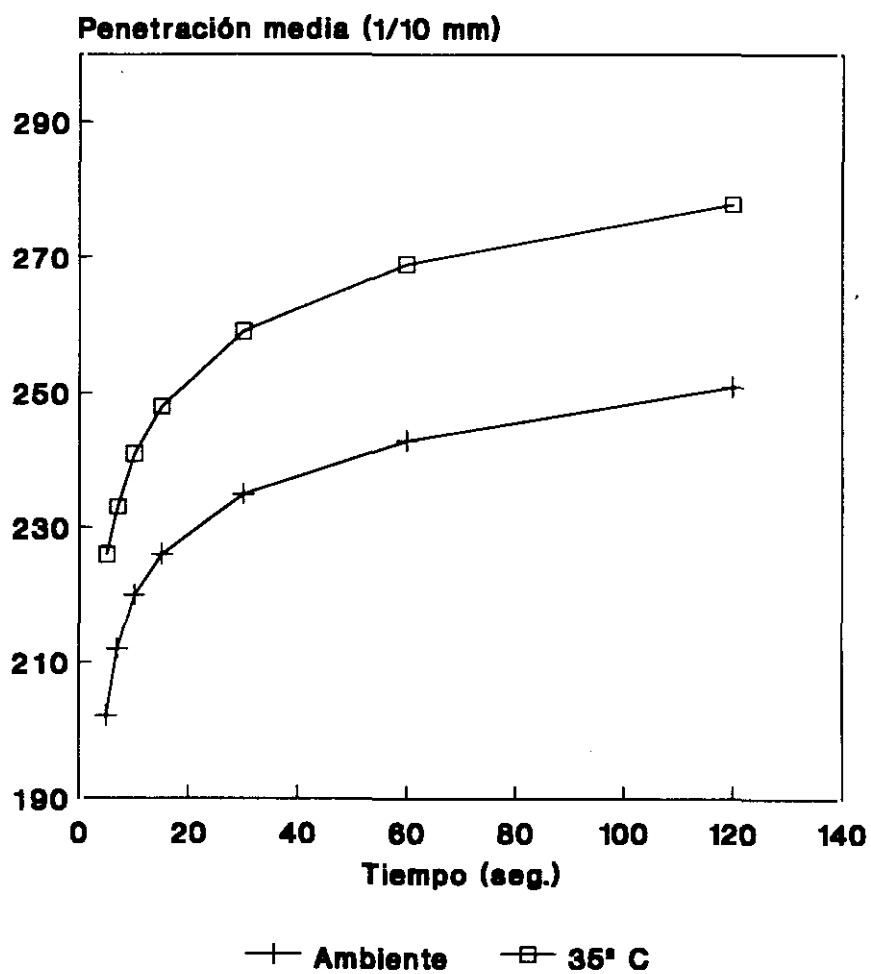
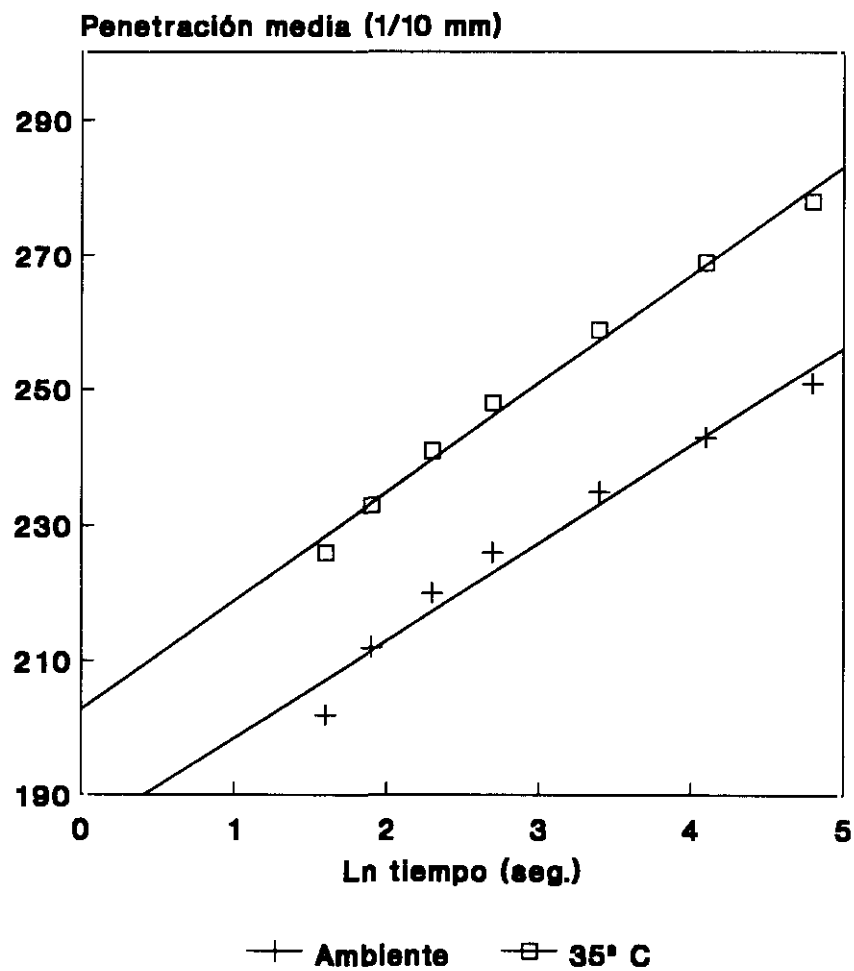


FIGURA 86

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

A temperatura ambiente y a 35° C, en todas las variables los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indicaron diferencias significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia. Entre el segundo y tercer mes de almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$) e interacción significativa para todas las variables, excepto la pendiente del ajuste logarítmico que no presentó interacción significativa.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente y 35° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C

Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) para todas las

variables de estudio durante el periodo de almacenamiento.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé a las muestras almacenadas a temperatura ambiente, la penetración a los cinco segundos no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el segundo mes de almacenamiento; la penetración a un minuto no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el tercer mes de almacenamiento; la penetración a dos minutos no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el sexto mes de almacenamiento; la pendiente no presentó diferencias significativas entre el segundo, tercero y quinto mes, y por último, la ordenada en el origen no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el segundo mes de almacenamiento.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé a las muestras almacenadas a 35° C, la penetración a los dos minutos no presentó diferencias significativas entre el segundo y quinto mes de almacenamiento; la pendiente no presentó diferencias significativas entre el segundo y tercer mes de almacenamiento, y finalmente, la ordenada en el origen no presentó diferencias significativas entre el segundo y tercer mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio en las muestras almacenadas a diferentes temperaturas.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé a los valores de la pendiente en el tercer mes de almacenamiento, se observa que no hay diferencias significativas entre los valores obtenidos a temperatura ambiente y a 35° C.

Prueba de la t de Student

Resultados del estadístico t de Student aplicado al periodo de almacenamiento a 45° C

Se hallaron diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) para las variables de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, y ordenada en el origen. El valor de la pendiente presentó diferencias significativas para un nivel de significación de $p < 0,01$.

Resultados del estadístico t de Student aplicado a las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente y a 35° C

Se hallaron diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) para las variables de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, y ordenada en el origen. El valor de la pendiente presentó diferencias significativas para un nivel de significación de $p < 0,01$.

Resultados del estadístico t de Student aplicado al vehículo de la formulación a tiempo inicial y almacenado durante un mes a 35° C

Se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de significación de $p < 0,001$, para todas las variables de estudio excepto la pendiente que no presentó diferencias significativas.

Resultados del estadístico t de Student aplicado al vehículo de la formulación y a la formulación con ketoprofeno a tiempo inicial

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa con un nivel de significación de $p < 0,001$ para todas las variables de estudio excepto la pendiente, que no presentó diferencias significativas.

Conclusión parcial

En la tabla XCV se exponen los datos penetrométricos obtenidos en el vehículo de la formulación transcurridas veinticuatro horas desde su preparación y cuando es sometido durante un periodo de un mes a 35° C, y en la parte inferior se presentan los resultados del ajuste logarítmico y potencial. Se observa una disminución de la consistencia con el aumento de temperatura de almacenamiento, lo cual se hace evidente a 45° C ya que la baja consistencia del vehículo no permite el ensayo penetrométrico.

En las figuras 81 y 82 se representan los datos experimentales y el ajuste logarítmico, respectivamente. Puede apreciarse que el comportamiento penetrométrico a tiempo inicial y transcurrido un mes a 35° C se mantiene, con la obtención de rectas de ajuste logarítmico prácticamente paralelas.

En la tabla XCVI se exponen los datos penetrométricos durante el almacenamiento a temperatura ambiente y en su parte inferior los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa una elevación de la velocidad de penetración del cono en las muestras durante el almacenamiento, que se deduce por el incremento del valor de la pendiente del ajuste logarítmico.

En las tablas XCVII y XCVIII se presentan los datos experimentales obtenidos durante el almacenamiento a 35° C y 45° C. En la parte inferior de estas tablas se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico. A 35° C y 45° C, se aprecia un incremento de la velocidad de penetración del cono en las muestras que está en función del tiempo de almacenamiento transcurrido. A 45° C, no se realizó el ensayo penetrométrico a partir del tercer mes de almacenamiento porque las muestras presentaron separación de fases y ausencia de

homogeneidad.

En las figuras 83 y 85 se representan gráficamente los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas de estudio, y en las figuras 84 y 86 se representan las rectas correspondientes al ajuste logarítmico. Puede observarse que el comportamiento penetrométrico se mantiene a temperatura ambiente y a 35° C, aunque a esta última temperatura se observa una disminución de la consistencia de la formulación.

7.5.2.3 Extensometría

TABLA XCIX

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (20° C)	ALMACENADO A 35° C (21° C)	ALMACENADO A 45° C (20° C)
28 (P)	111 ± 4	141 ± 8	317 ± 7
50 + P	274 ± 13	330 ± 16	655 ± 19
100 + P	397 ± 17	487 ± 25	892 ± 30
200 + P	589 ± 17	687 ± 18	1250 ± 34
300 + P	716 ± 35	866 ± 47	1513 ± 51

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	9,35	12,71	39,51
b	0,76	0,74	0,63
r	0,996	0,997	0,998
LINEAL			
a	105,48	131,84	314,77
b	1,98	2,34	3,87
r	0,985	0,987	0,984

FIGURA 87

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

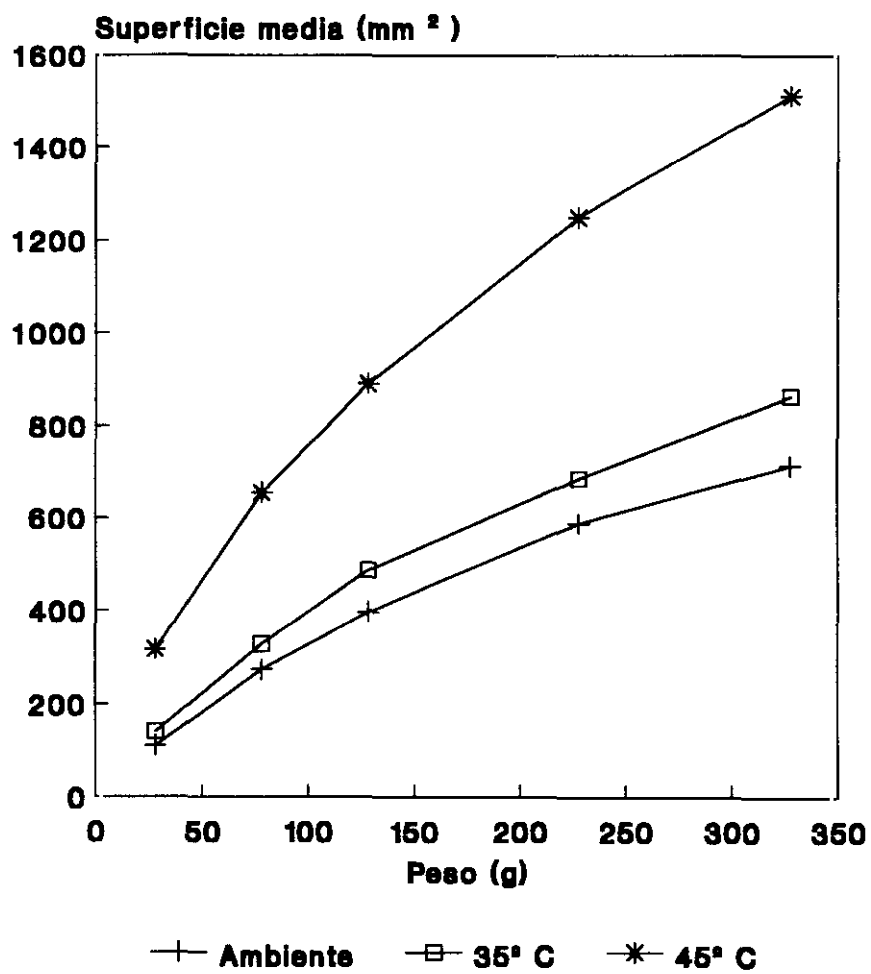


TABLA C

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (25° C)	MES 1 (-° C)	MES 2 (26° C)	MES 3 (20°C)	MES 4 (18° C)	MES 5 (-° C)	MES 6 (15° C)
28 (P)	44 ± 5	-	50 ± 0	43 ± 4	40 ± 5	-	50 ± 0
50 + P	134 ± 4	-	171 ± 6	158 ± 6	158 ± 6	-	176 ± 0
100 + P	216 ± 5	-	254 ± 0	240 ± 25	240 ± 13	-	301 ± 16
200 + P	330 ± 16	-	369 ± 9	370 ± 25	387 ± 9	-	452 ± 0
300 + P	437 ± 20	-	490 ± 13	486 ± 21	498 ± 10	-	615 ± 0

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	2,17	-	2,73	1,90	1,62	-	1,92
b	0,93	-	0,91	0,98	1,01	-	1,01
r	0,996	-	0,990	0,990	0,990	-	0,993
LINEAL							
a	29,74	-	45,30	33,24	28,94	-	28,96
b	1,28	-	1,40	1,43	1,49	-	1,84
r	0,994	-	0,989	0,991	0,992	-	0,993

TABLA CI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (26° C)	MES 3 (20°C)	MES 4 (19° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (16° C)
28 (P)	-	80 ± 3	75 ± 6	62 ± 7	-	69 ± 9
50 + P	-	232 ± 12	254 ± 14	232 ± 11	-	246 ± 31
100 + P	-	346 ± 0	387 ± 26	362 ± 0	-	373 ± 33
200 + P	-	510 ± 0	580 ± 11	568 ± 23	-	581 ± 28
300 + P	-	655 ± 10	740 ± 36	720 ± 21	-	721 ± 12

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	5,17	3,95	2,62	-	3,37
b	-	0,85	0,92	0,99	-	0,95
r	-	0,994	0,990	0,990	-	0,989
LINEAL						
a	-	71,30	67,91	49,42	-	62,57
b	-	1,86	2,15	2,15	-	2,12
r	-	0,989	0,988	0,989	-	0,986

TABLA CII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (26° C)	MES 3 (20°C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	-	141 ± 4	134 ± 11	-	158 ± 14	86 ± 5
50 + P	-	349 ± 13	349 ± 18	-	404 ± 23	295 ± 16
100 + P	-	498 ± 22	506 ± 21	-	567 ± 9	448 ± 30
200 + P	-	697 ± 38	721 ± 32	-	828 ± 0	655 ± 36
300 + P	-	876 ± 42	918 ± 41	-	1005 ± 14	784 ± 41

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	12,94	11,00	-	14,00	5,04
b	-	0,74	0,77	-	0,75	0,90
r	-	0,995	0,995	-	0,994	0,985
LINEAL						
a	-	140,52	128,68	-	159,86	97,65
b	-	2,35	2,52	-	2,74	2,26
r	-	0,985	0,987	-	0,983	0,976

FIGURA 88

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

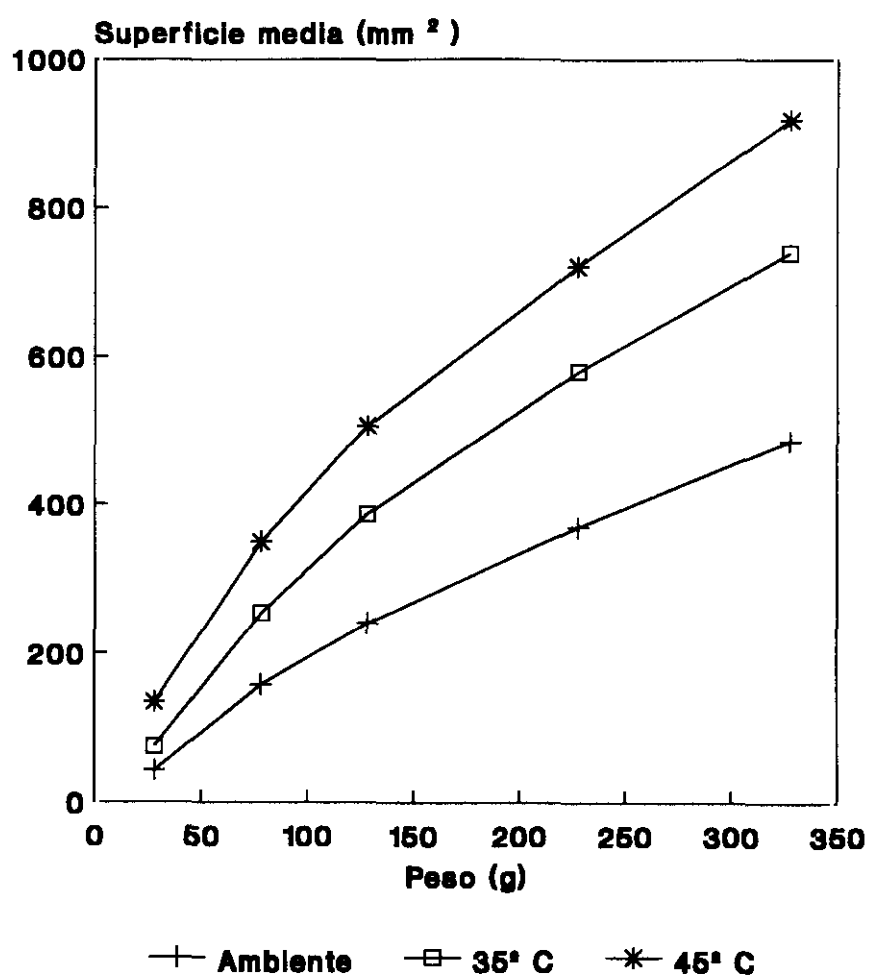
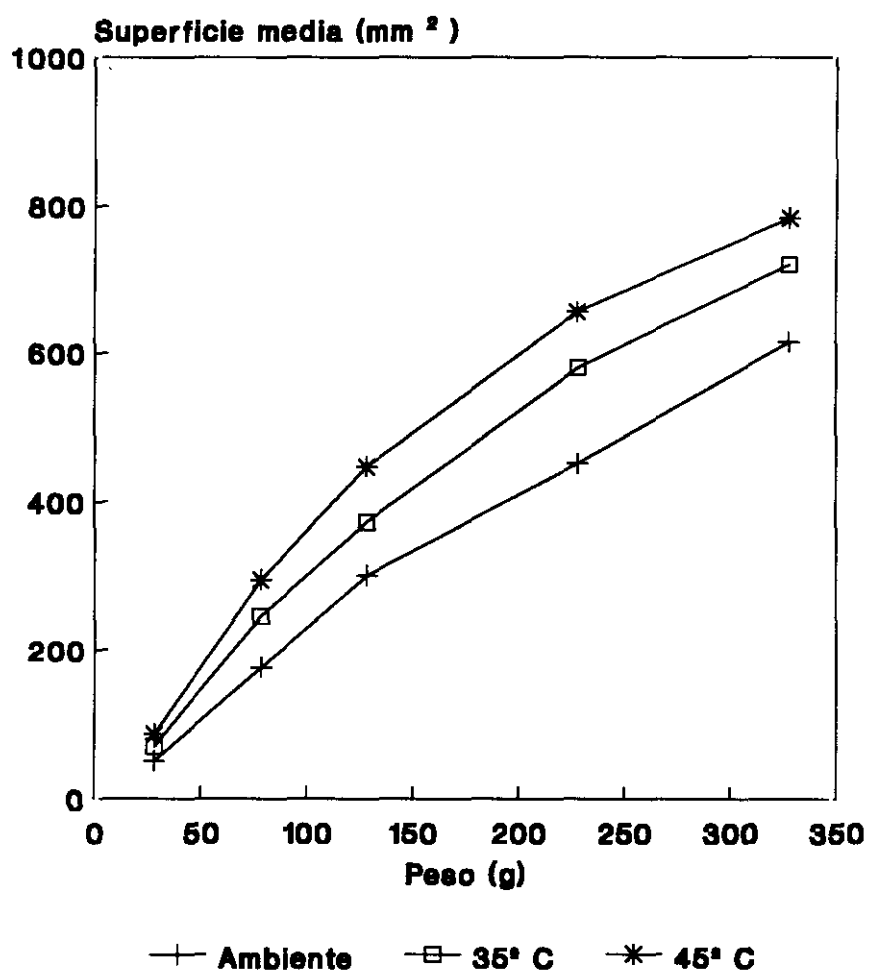


FIGURA 89

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

El factor almacenamiento no afectó significativamente a la superficie obtenida con 100 g de peso, mientras que el factor temperatura sí afectó a la variable significativamente ($p < 0,01$) y se produjo interacción significativa entre los dos factores. El resto de las variables fueron afectadas por los dos factores, obteniéndose diferencias significativas ($p < 0,01$) e interacción entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, todas las variables presentaron diferencias significativas

($p < 0,01$) durante el almacenamiento. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g de peso no fue significativamente diferente entre su valor inicial y en el tercer y cuarto mes, ni entre el segundo, tercer y cuarto mes. El índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre el segundo, tercer y cuarto mes de almacenamiento. La ordenada no fue significativamente diferente entre su valor inicial y en el tercer, cuarto y sexto mes de almacenamiento.

A 35° C, la superficie con 100 g y 300 g de peso, el índice de extensibilidad y la pendiente mostraron diferencias significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas en la superficie obtenida con 100 g de peso entre los meses de almacenamiento. El índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente, no mostraron diferencias significativas entre el tercer, cuarto y sexto mes. Finalmente, la ordenada no resultó significativamente diferente.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y 300 g no presentó diferencias significativas entre el segundo y tercer mes de almacenamiento; el índice de extensibilidad y la pendiente no presentaron diferencias significativas entre el segundo, tercer y sexto mes de almacenamiento, y por último, la pendiente no presentó diferencias significativas entre el segundo, tercer y quinto mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias también fueron significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de comparación

de medias múltiple, la ordenada no presentó diferencias significativas entre su valor a temperatura ambiente y a 35° C; la pendiente no fue significativamente diferente entre las muestras situadas a 35° C y 45° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la ordenada no fue significativamente diferente entre su valor a temperatura ambiente y a 35° C.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio.

Conclusión parcial

Las medidas extensométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación V, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se presentan en la tabla XCIX y en su parte inferior se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal. Se comprueba que el índice de extensibilidad aumenta a temperaturas elevadas de almacenamiento y también se produce un cambio en el comportamiento extensométrico que se pone de manifiesto por un incremento en el valor de la pendiente del ajuste lineal.

En la figura 87 se representan los datos extensométricos obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de estudio. A 45° C, se

observa un incremento acentuado de la extensibilidad.

En las tablas C, CI y CII se muestran las medidas extensométricas obtenidas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. En la parte inferior de estas tablas, se presentan los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad se encontró aproximadamente en un intervalo de 300 mm² a 400 mm² para las muestras almacenadas a temperatura ambiente, presentó un valor alrededor de 500 mm² en las muestras sometidas a 35° C y se halló aproximadamente entre 600 mm² y 800 mm² en las muestras situadas a 45° C.

En las figuras 88 y 89 se representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento a diferentes temperaturas. Se detecta un aumento de la extensibilidad de la formulación cuando el almacenamiento se efectúa a 35° C y 45° C.

7.5.2.4 Deslizometría

TABLA CIII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (19° C)				Ángulo 30° (20° C)				Ángulo 40° (21° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	9 ± 1	8 ± 1	4 ± 0	-	4 ± 0	3 ± 1	-	-	3 ± 1	3 ± 0	-	-
2	23 ± 2	19 ± 1	12 ± 1	-	11 ± 1	9 ± 1	-	-	8 ± 0	7 ± 1	-	-
3	38 ± 2	29 ± 2	22 ± 1	8 ± 0	19 ± 2	15 ± 1	9 ± 1	-	14 ± 0	12 ± 2	3 ± 0	-
4	54 ± 2	38 ± 2	31 ± 1	-	27 ± 1	21 ± 1	-	-	20 ± 1	17 ± 2	-	-
5	70 ± 2	47 ± 2	40 ± 1	12 ± 1	35 ± 1	27 ± 1	16 ± 0	-	27 ± 0	19 ± 2	5 ± 1	-
6	87 ± 2	54 ± 2	47 ± 1	-	42 ± 1	32 ± 1	-	-	33 ± 0	23 ± 2	-	-
7	105 ± 2	60 ± 2	54 ± 1	16 ± 1	49 ± 1	36 ± 1	20 ± 1	-	38 ± 0	25 ± 2	6 ± 1	-
8	122 ± 1	66 ± 2	60 ± 1	-	56 ± 1	40 ± 1	-	-	44 ± 0	28 ± 1	-	-
9	140 ± 2	73 ± 1	64 ± 2	18 ± 1	63 ± 2	43 ± 2	23 ± 1	-	49 ± 1	30 ± 1	7 ± 1	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-10,33	3,86	-1,55	3,30	-3,17	-0,39	3,20	-	-3,19	1,30	1,35	-
b	16,47	7,98	7,73	1,70	7,43	5,10	2,30	-	5,88	3,38	0,65	-
r	0,999	0,994	0,994	0,990	0,999	0,994	0,981	-	0,999	0,989	0,983	-

TABLA CIV

Medidas deslízométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (22° C)				Ángulo 30° (20° C)				Ángulo 40° (20° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	6 ± 0	6 ± 1	3 ± 0	-	4 ± 0	2 ± 0	-	-	2 ± 1	-	-	-
2	17 ± 2	14 ± 1	9 ± 0	-	11 ± 1	8 ± 1	-	-	6 ± 1	-	-	-
3	28 ± 1	20 ± 1	15 ± 1	2 ± 0	17 ± 1	13 ± 2	3 ± 1	-	11 ± 1	7 ± 0	2 ± 0	-
4	39 ± 2	27 ± 1	20 ± 1	-	24 ± 2	18 ± 2	-	-	16 ± 1	-	-	-
5	48 ± 2	33 ± 1	24 ± 1	3 ± 0	29 ± 1	22 ± 2	5 ± 1	-	21 ± 1	14 ± 0	5 ± 0	-
6	57 ± 2	39 ± 1	28 ± 1	-	35 ± 2	27 ± 2	-	-	26 ± 1	-	-	-
7	66 ± 1	44 ± 0	32 ± 1	4 ± 0	41 ± 2	31 ± 1	7 ± 1	-	30 ± 0	21 ± 0	7 ± 1	-
8	74 ± 1	48 ± 1	35 ± 1	-	47 ± 2	34 ± 0	-	-	35 ± 1	-	-	-
9	80 ± 2	52 ± 0	38 ± 1	5 ± 1	53 ± 1	37 ± 0	8 ± 1	-	39 ± 2	27 ± 0	9 ± 1	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	0,64	2,25	1,00	0,50	-1,25	-0,58	0,65	-	-2,92	5,78	-1,15	-
b	9,35	5,82	4,33	0,50	6,05	4,38	0,85	-	4,72	2,18	1,15	-
r	0,997	0,995	0,992	1,000	0,999	0,995	0,990	-	0,999	0,975	0,994	-

FIGURA 90

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

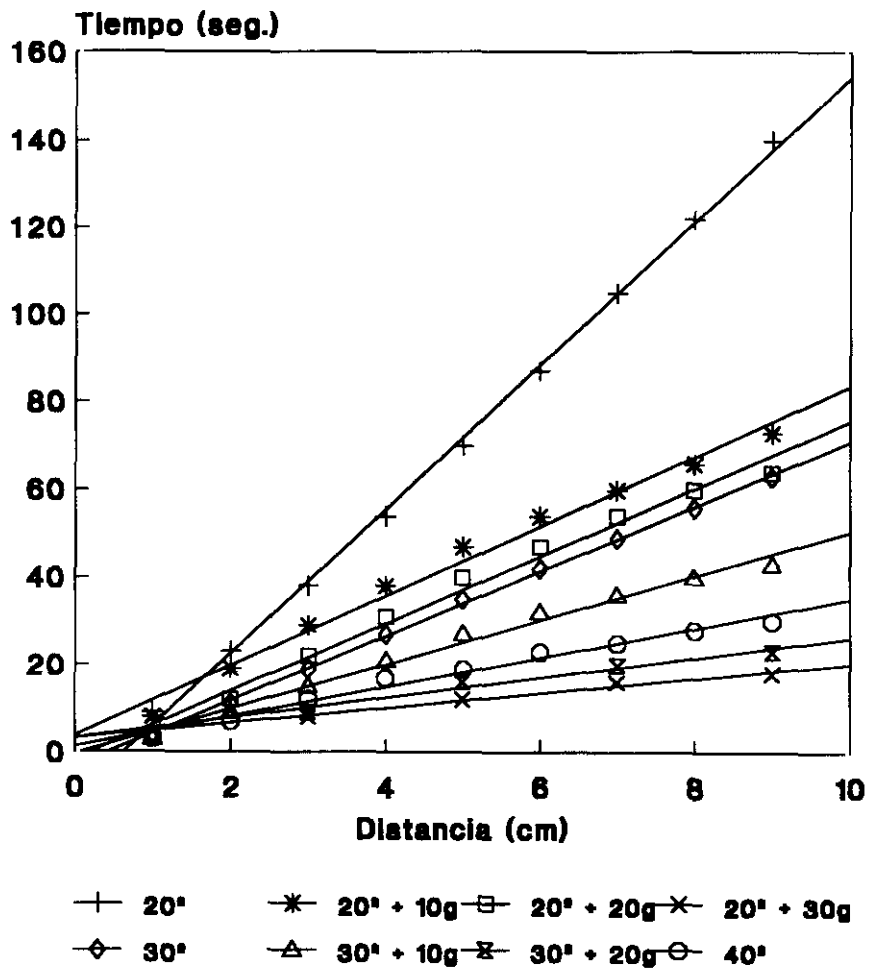
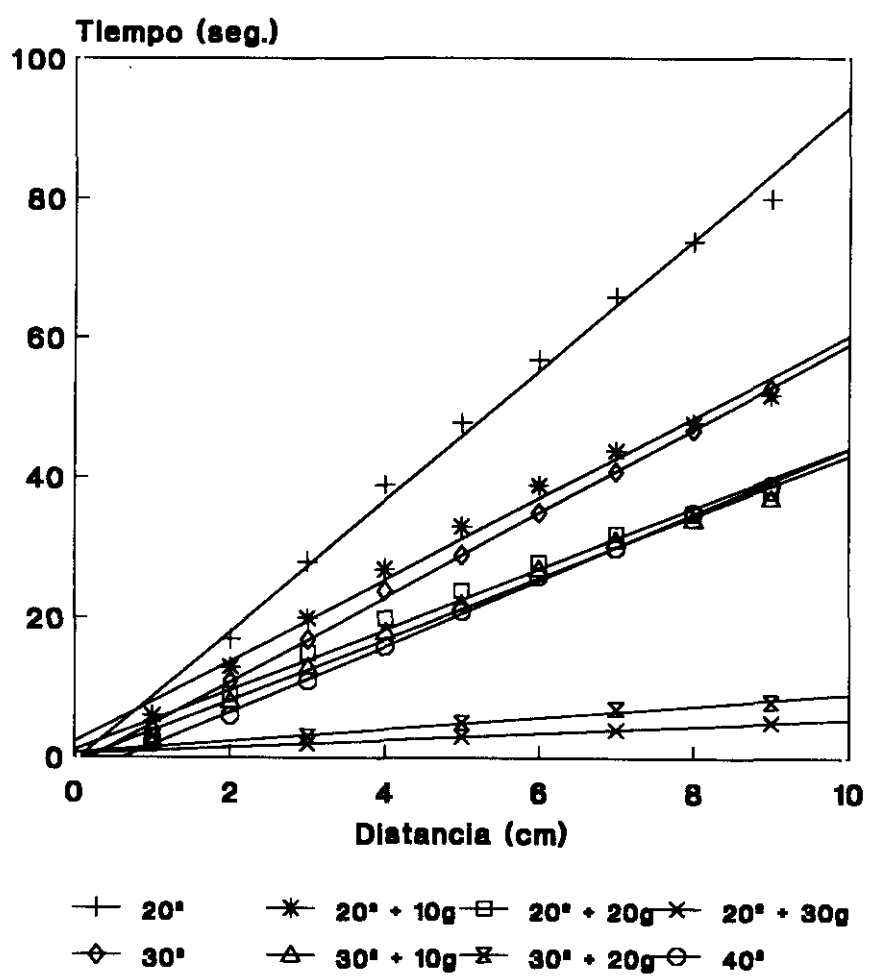


FIGURA 91

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .



Conclusión parcial

En la tabla CIII se exponen los datos deslízométricos obtenidos en el vehículo de la formulación a tiempo inicial, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y peso adicional de 10 g, 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y peso añadido de 10 g y 20 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga y peso adicional de 10 g y 20 g. En la parte inferior de esta tabla se presentan los resultados del ajuste lineal.

Las medidas realizadas después de un mes a 35° C, con un ángulo de inclinación de 20° sin sobrecarga y peso adicional de 10 g, 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con pesos de 10 g y 20 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga y peso adicional de 10 g y 20 g, se agrupan en la tabla CIV.

En los ensayos a tiempo inicial y después de un mes a 35° C, el deslizamiento comienza con ángulos de 20°, 30° y 40° sin necesidad de pesas adicionales. La velocidad de deslizamiento se incrementa en función de la temperatura de almacenamiento, y transcurrido un mes a 45° C no pudieron realizarse los ensayos debido a la elevada velocidad de deslizamiento.

La representación gráfica de los datos deslízométricos obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35° C, se realiza en las figuras 90 y 91. Se observa un aumento de la velocidad de deslizamiento a 35° C.

7.5.2.5 Viscosimetría

TABLA CV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	19,7 ± 0,5	19353 ± 546,7	387,1 ± 10,9	2
1,5	30,9 ± 1,9	20259 ± 1259	607,8 ± 37,8	3
2,5	54,2 ± 1,9	21298 ± 758,1	1065 ± 38,0	5
5,0	58,1 ± 5,5	11422 ± 1085	1142 ± 108,4	10
5,5	33,2 ± 9,8	5936 ± 1754	653,0 ± 192,9	11
6,0	21,4 ± 12,7	3498 ± 2087	419,8 ± 250,4	12
5,5	12,4 ± 3,4	2209 ± 604,8	243,0 ± 66,5	11
5,0	10,0 ± 3,2	1971 ± 630,6	197,1 ± 63,1	10
2,5	6,6 ± 2,3	2581 ± 910,7	129,0 ± 45,5	5
1,5	3,4 ± 0,5	2248 ± 302,5	67,5 ± 9,1	3
1,0	2,8 ± 0,6	2718 ± 600,3	54,4 ± 12,0	2

FIGURA 92

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

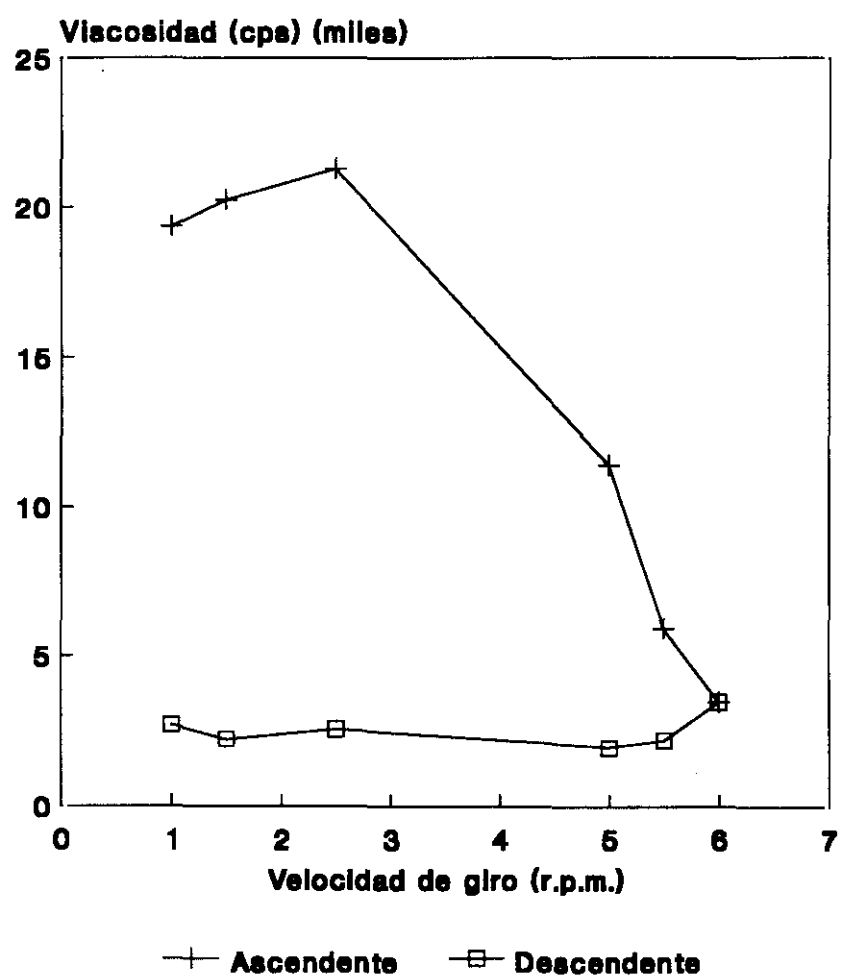


TABLA CVI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	26,3 ± 1,7	25837 ± 1704	516,7 ± 34,1	2
1,5	37,6 ± 2,2	24625 ± 1463	738,7 ± 43,9	3
2,5	52,4 ± 5,8	20604 ± 2269	1030 ± 113,6	5
5,0	57,3 ± 1,7	11265 ± 337,8	1126 ± 33,8	10
5,5	35,6 ± 9,1	6365 ± 1624	700,1 ± 178,7	11
6,0	14,5 ± 3,1	2369 ± 507,9	284,2 ± 60,9	12
5,5	12,1 ± 3,4	2155 ± 607,8	237,1 ± 66,8	11
5,0	7,7 ± 1,7	1519 ± 338,4	151,9 ± 33,8	10
2,5	4,9 ± 0,7	1850 ± 257,0	92,5 ± 12,8	5
1,5	3,8 ± 0,7	2368 ± 427,3	71,0 ± 12,8	3
1,0	3,7 ± 1,3	3580 ± 1277	71,6 ± 25,5	2

TABLA CVII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	29,0 ± 3,0	28522 ± 2931	570,5 ± 58,6	2
1,5	42,0 ± 6,7	27486 ± 4426	824,6 ± 132,8	3
2,5	53,2 ± 7,9	20893 ± 3120	1044 ± 155,9	5
5,0	79,9 ± 10,8	15706 ± 2121	1570 ± 211,9	10
5,5	71,8 ± 15,9	12831 ± 2842	1411 ± 312,6	11
6,0	43,0 ± 5,0	7046 ± 825,6	845,5 ± 99,0	12
5,5	32,9 ± 8,3	5882 ± 1490	647,1 ± 163,8	11
5,0	22,7 ± 1,8	4453 ± 346,1	445,3 ± 34,6	10
2,5	12,2 ± 2,0	4781 ± 807,6	239,1 ± 40,3	5
1,5	8,5 ± 0,9	5567 ± 566,9	167,0 ± 17,0	3
1,0	6,1 ± 0,9	6025 ± 907,6	120,5 ± 18,2	2

TABLA CVIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
1,0	25,4 ± 1,6	24946 ± 1610	498,9 ± 32,2	2
1,5	30,7 ± 2,0	20171 ± 1244	605,1 ± 37,3	3
2,5	41,0 ± 2,3	16179 ± 854,9	808,9 ± 42,8	5
5,0	60,3 ± 3,1	11910 ± 570,2	1191 ± 57,4	10
5,5	57,8 ± 2,7	10375 ± 447,7	1141 ± 49,6	11
6,0	50,7 ± 3,4	8364 ± 615,7	1003 ± 73,8	12
5,5	30,6 ± 3,6	5271 ± 602,7	579,8 ± 66,3	11
5,0	23,2 ± 0,6	4618 ± 188,3	461,8 ± 18,8	10
2,5	11,6 ± 0,2	4621 ± 211,3	231,1 ± 10,5	5
1,5	9,0 ± 0,7	5883 ± 444,6	176,5 ± 13,3	3
1,0	7,0 ± 0,7	6861 ± 678,1	137,2 ± 13,6	2

FIGURA 93

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

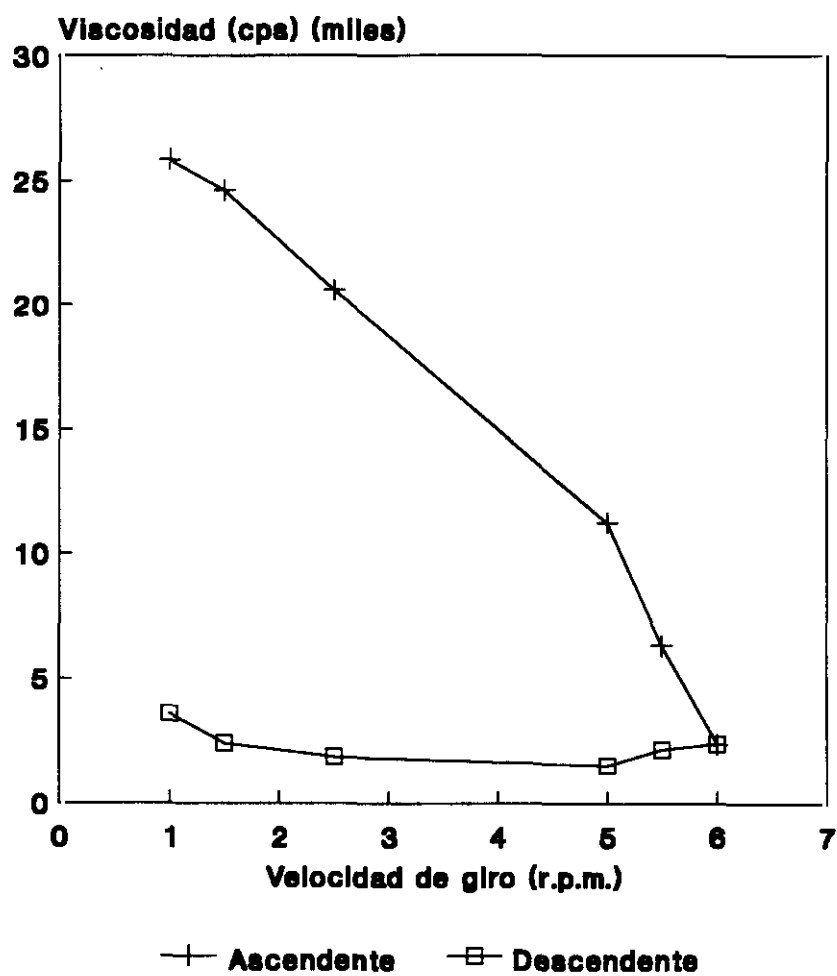


FIGURA 94

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

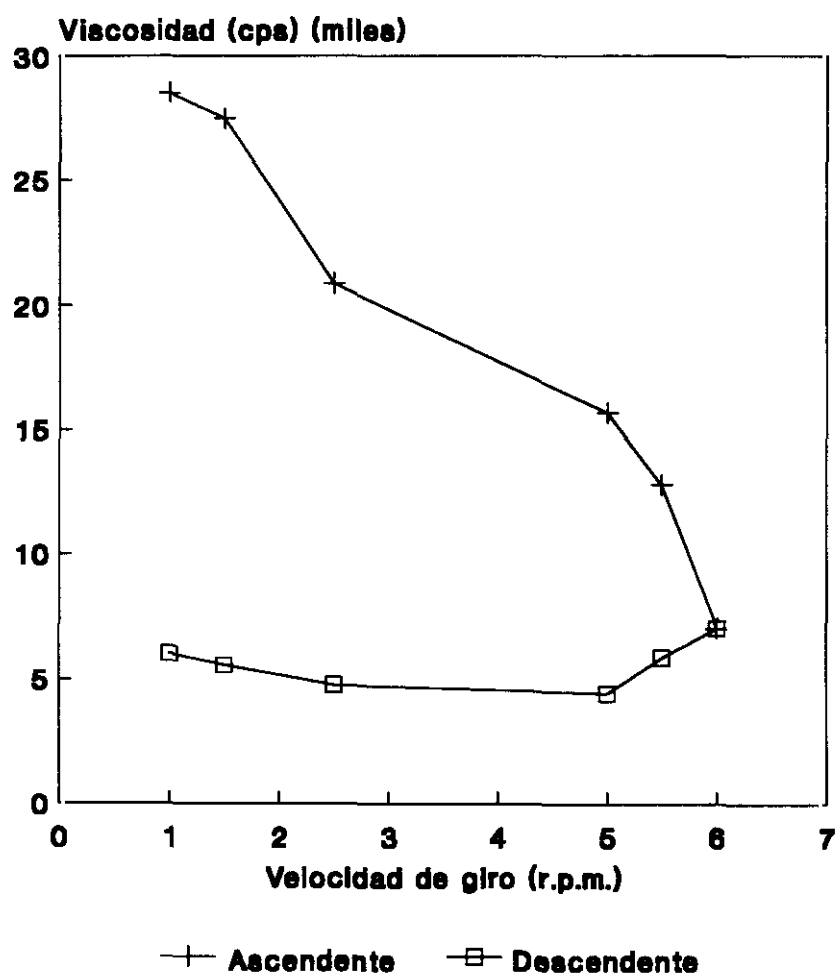
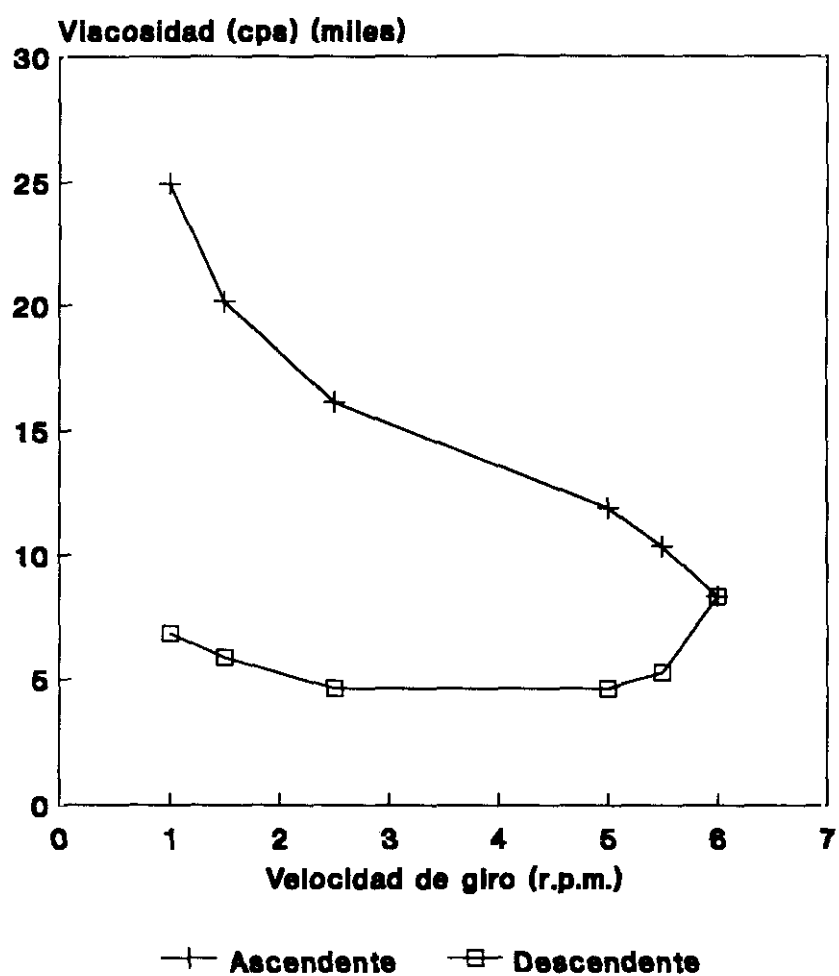


FIGURA 95

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en los ensayos fue el CP-41.

Los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente, se presentan en la tabla CV y el reograma correspondiente a los datos experimentales se presenta en la figura 92. A la velocidad de giro de 5 r.p.m., la torsión es máxima, y la viscosidad es de 114 poises. El comportamiento reológico es de un fluido no newtoniano, pseudoplástico, tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,87.

En las tablas CVI, CVII y CVIII se exponen los valores medios de tres ensayos realizados en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. Los reogramas correspondientes se presentan en las figuras 93, 94 y 95.

La torsión presenta un valor máximo a la velocidad de giro de 5 r.p.m. en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, y la viscosidad es de 113 poises, 157 poises y 119 poises, respectivamente.

El comportamiento reológico corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, con marcada tixotropía y un índice tixotrópico medio de 1,72 en las muestras situadas a temperatura ambiente, y 1,35 en las muestras sometidas a 35° C y 45° C.

Los datos numéricos y gráficos, ponen de manifiesto una acusada disminución de la fuerza de deformación y de la viscosidad a partir de la velocidad de giro de 5 r.p.m., que se produce como consecuencia de la rotación del dispositivo que desorganiza la estructura y el tiempo transcurrido no es suficiente para su recuperación.

7.5.2.6 Granulometría

TABLA CIX

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	50,37	49,41	13,93	11,99
1,0 - 2,0	42,97	43,14	40,28	34,91
2,0 - 3,0	4,53	4,97	13,09	12,52
3,0 - 4,0	1,01	1,00	6,19	5,10
4,0 - 5,0	0,43	0,52	4,16	4,42
5,0 - 6,0	0,24	0,32	3,36	4,20
6,0 - 7,0	0,13	0,15	2,62	2,70
7,0 - 8,0	0,05	0,14	1,39	3,27
8,0 - 9,0	0,09	0,12	3,30	3,82
9,0 - 10,0	0,05	0,06	2,07	2,31
10,0 - 20,0	0,13	0,15	9,61	11,50
20,0 - 30,0	0,00	0,01	0,00	2,26
30,0 - 40,0	0,00	0,00	0,00	0,99
40,0 - 50,0	0,00	0,00	0,00	0,00
50,0 - 60,0	0,00	0,00	0,00	0,00
60,0 - 70,0	0,00	0,00	0,00	0,00
70,0 - 80,0	0,00	0,00	0,00	0,00
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,00	0,00
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,00	0,00
100,0 - 150,0	0,00	0,00	0,00	0,00

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
1,18 \pm 0,80	1,21 \pm 0,93	1,19 \pm 0,86	1,43 \pm 0,84	1,52 \pm 0,98	1,47 \pm 0,91

TABLA CX

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	60,82	53,68	18,14	14,48
1,0 - 2,0	33,05	37,87	31,41	33,80
2,0 - 3,0	3,41	4,59	11,14	13,37
3,0 - 4,0	1,62	2,44	10,40	14,20
4,0 - 5,0	0,81	1,03	8,40	9,74
5,0 - 6,0	0,19	0,28	2,89	3,87
6,0 - 7,0	0,04	0,05	0,95	1,12
7,0 - 8,0	0,01	0,02	0,37	0,63
8,0 - 9,0	0,01	0,00	0,36	0,00
9,0 - 10,0	0,00	0,01	0,23	0,41
10,0 - 20,0	0,02	0,03	1,98	2,79
20,0 - 30,0	0,00	0,00	0,00	0,00
30,0 - 40,0	0,00	0,00	1,41	0,00
40,0 - 50,0	0,00	0,00	0,00	0,00
50,0 - 60,0	0,00	0,00	2,81	1,31
60,0 - 70,0	0,00	0,00	1,30	1,19
70,0 - 80,0	0,00	0,00	1,28	0,00
80,0 - 90,0	0,00	0,00	2,43	0,00
90,0 - 100,0	0,00	0,00	2,83	1,24
100,0 - 150,0	0,00	0,00	1,66	1,86

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
1,09 \pm 0,83	1,18 \pm 0,83	1,13 \pm 0,83	1,37 \pm 0,88	1,44 \pm 0,87	1,40 \pm 0,87

TABLA CXI

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NUMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	55,13	55,50	4,38	4,73
1,0 - 2,0	38,15	39,81	10,03	10,88
2,0 - 3,0	3,80	2,72	3,20	2,46
3,0 - 4,0	1,26	0,88	2,23	1,55
4,0 - 5,0	0,65	0,43	1,86	1,35
5,0 - 6,0	0,36	0,15	1,50	0,70
6,0 - 7,0	0,16	0,16	0,94	1,01
7,0 - 8,0	0,03	0,03	0,22	0,25
8,0 - 9,0	0,04	0,02	0,45	0,27
9,0 - 10,0	0,05	0,01	0,69	0,15
10,0 - 20,0	0,11	0,08	3,16	2,53
20,0 - 30,0	0,09	0,05	8,11	4,74
30,0 - 40,0	0,06	0,04	9,41	7,65
40,0 - 50,0	0,06	0,04	16,23	12,76
50,0 - 60,0	0,02	0,03	8,85	11,11
60,0 - 70,0	0,01	0,01	6,44	7,88
70,0 - 80,0	0,01	0,01	7,35	9,63
80,0 - 90,0	0,00	0,00	1,09	4,17
90,0 - 100,0	0,00	0,00	3,69	3,01
100,0 - 150,0	0,00	0,01	10,18	13,15

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
1,25 \pm 2,35	1,18 \pm 2,28	1,21 \pm 2,31	2,66 \pm 2,74	2,57 \pm 2,67	2,61 \pm 2,70

FIGURA 96

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en número obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.

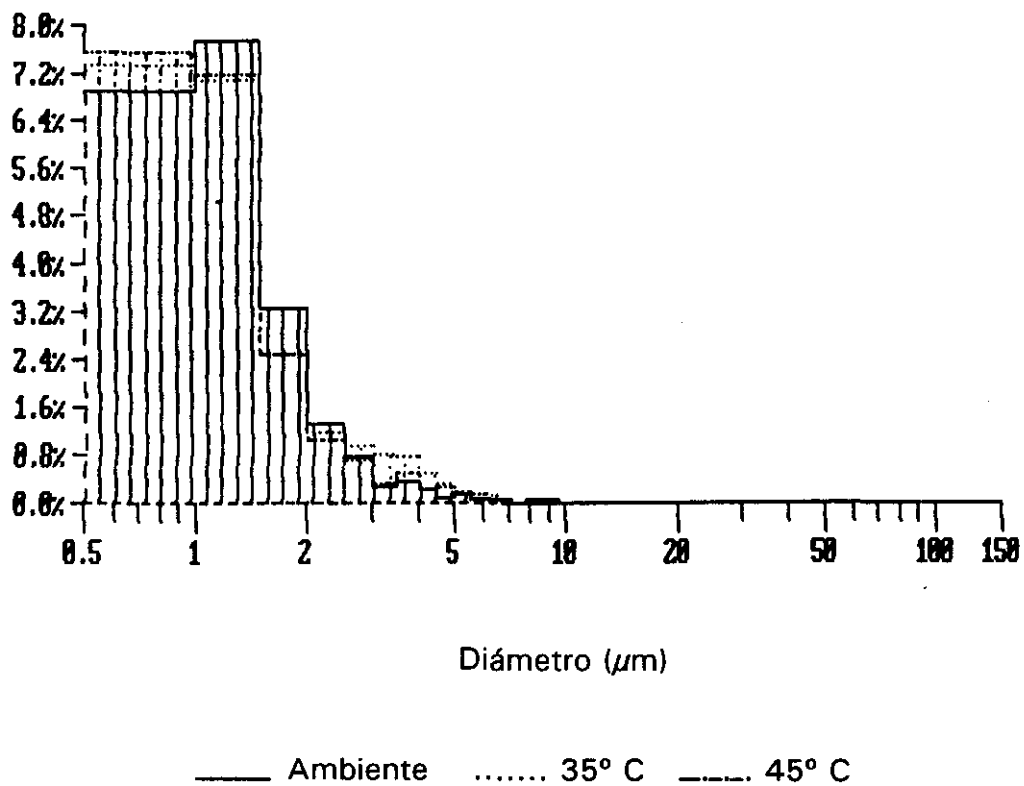
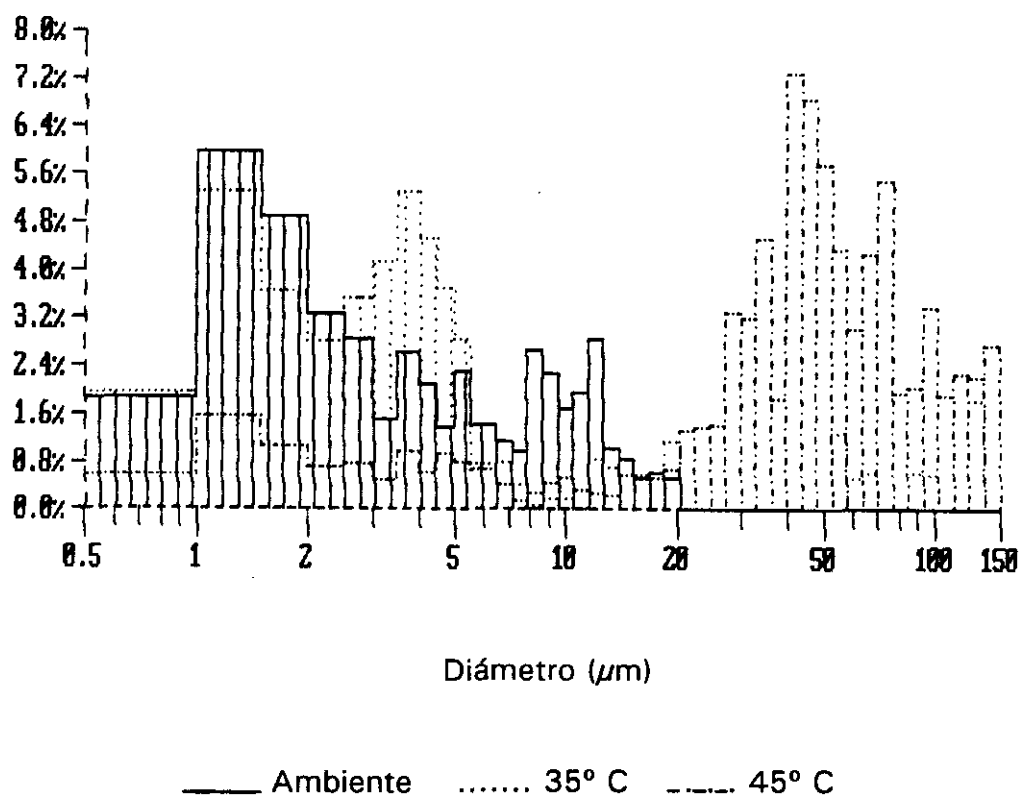


FIGURA 97

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en área obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.



Conclusión parcial

En las tablas CIX, CX y CXI se exponen los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula, para las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se agrupan los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, el porcentaje mayoritario de partículas en la distribución en número se encuentra en el intervalo de 0-2 μm , y en la distribución en área, el mayor número de partículas está comprendido en el intervalo de 0-3 μm . El diámetro medio de longitud es de 1,19 μm y el diámetro medio de área es de 1,47 μm .

En las muestras a 35° C, el porcentaje de partículas en la distribución en número se sitúa principalmente en el intervalo de 0-2 μm y en la distribución en área en el intervalo de 0-4 μm . El diámetro medio de longitud es de 1,13 μm y el diámetro medio de área es de 1,40 μm .

En las muestras a 45° C, la distribución de partículas en número es semejante a la obtenida cuando las muestras se almacenaban a 35° C, mientras que la distribución de partículas en área no coincide, ya que el porcentaje mayoritario se encuentra repartido entre los intervalos de 1-2 μm , 40-60 μm y 100-150 μm , lo cual pone de manifiesto una tendencia al aumento de superficie de las partículas. El diámetro medio de longitud es de 1,21 μm y el diámetro medio de área es de 2,61 μm .

Los valores de los diámetros medios apenas se afectaron por la temperatura, excepto el diámetro de área en la muestra sometida a 45° C, que aumenta aproximadamente 1 μm .

En las figuras 96 y 97, se representan los histogramas de frecuencias del tamaño

de partículas correspondientes a la distribución en número y en área, para las muestras sometidas a las tres temperaturas de estudio. En la distribución en número se observa un perfil similar, por el contrario, en la distribución en área se detecta un desplazamiento hacia la derecha en función de la temperatura de almacenamiento.

7.5.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CXII

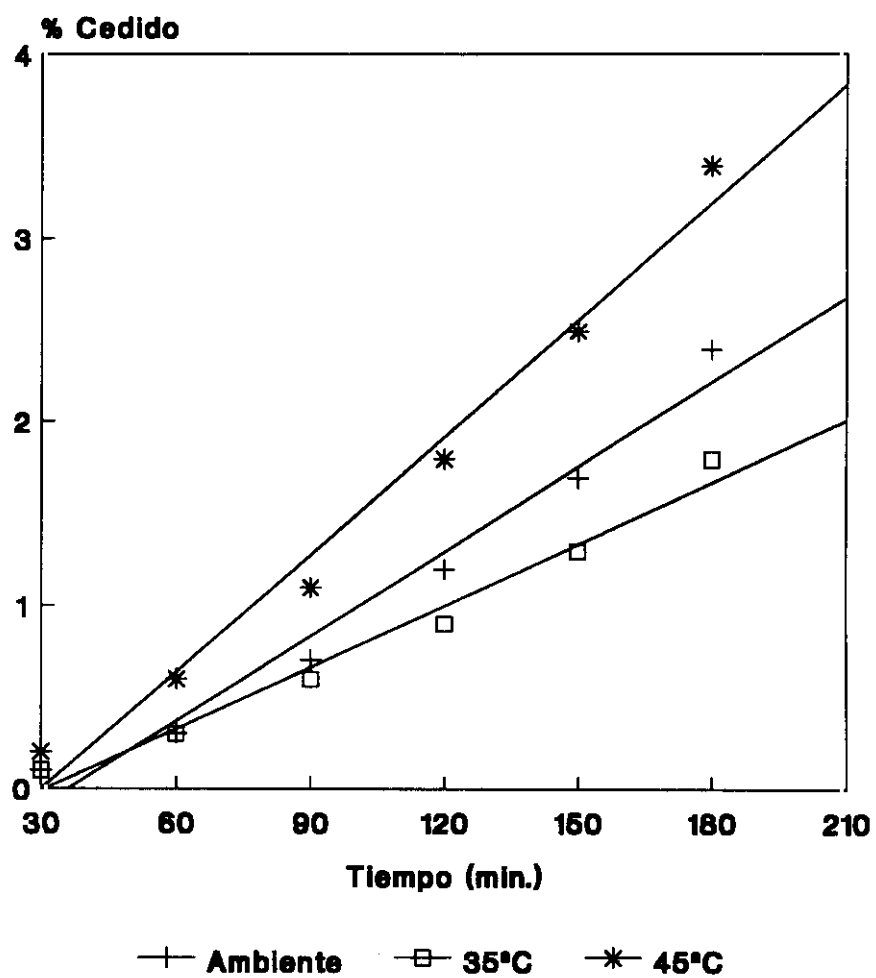
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,2 \pm 0,0
60	0,3 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0	0,6 \pm 0,0
90	0,7 \pm 0,0	0,6 \pm 0,0	1,1 \pm 0,0
120	1,2 \pm 0,0	0,9 \pm 0,0	1,8 \pm 0,0
150	1,7 \pm 0,1	1,3 \pm 0,0	2,5 \pm 0,0
180	2,4 \pm 0,1	1,8 \pm 0,0	3,4 \pm 0,0

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,56	- 0,32	- 0,61
b	0,01	0,01	0,02
r	0,985	0,991	0,991
ORDEN UNO			
a	0,08	0,10	0,19
b	0,02	0,02	0,02
r	0,971	0,973	0,973
HIGUCHI			
a	- 1,77	- 1,19	- 2,28
b	0,29	0,20	0,39
r	0,956	0,967	0,967

FIGURA 98

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza del factor temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- *pendiente del ajuste lineal*
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para todas las variables de estudio, entre las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se hallaron diferencias significativas en la cesión después de una hora entre las muestras conservadas a temperatura ambiente y 35° C.

Conclusión parcial

Los datos de cesión del ketoprofeno a través de membrana después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se exponen en la tabla CXII, y en su parte inferior se muestran los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno a las tres horas de ensayo, fue aproximadamente del 2 % en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y disminuyó o aumentó en un 1 % en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C, respectivamente. En todos los casos, el mejor ajuste cinético se obtuvo con la ecuación de orden cero.

La cesión del ketoprofeno, después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio, se representa gráficamente en

la figura 98. Se detecta que la velocidad de liberación del ketoprofeno disminuye en las muestras almacenadas a 35° C y por el contrario aumenta en las muestras que fueron sometidas a 45° C.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN V

- Estabilidad química durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Se observa un proceso degradativo de orden cero en las muestras almacenadas a 45° C.
- Los caracteres organolépticos iniciales, se mantienen durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, a 45° C se observan cambios en la homogeneidad de la formulación.
- Ligera disminución del pH en el almacenamiento a 35° C y 45° C.
- El comportamiento penetrométrico es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C, no obstante a esta última temperatura se observa una disminución de consistencia. En las muestras sometidas a 45° C, se interrumpió el ensayo penetrométrico debido a su falta de homogeneidad. La penetración obtenida a los cinco segundos, uno y dos minutos de ensayo es semejante a la encontrada en la Formulación I.
El valor de la velocidad de penetración es similar al encontrado en las Formulaciones II y III.
La ordenada en el origen del ajuste logarítmico fue semejante a la obtenida en las Formulaciones I, II y III.
- La extensibilidad aumenta en el almacenamiento a elevadas temperaturas. El valor de la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, el índice de extensibilidad y la pendiente del ajuste lineal, fueron semejantes a los encontrados en las Formulaciones I, II y III.
La ordenada en el origen del ajuste lineal fue similar a la encontrada en la Formulación II.
- La fluidez del vehículo de la formulación se incrementa en función de la

temperatura de almacenamiento, por lo cual, debido a su elevada velocidad de deslizamiento no pudo realizarse el ensayo de la muestra sometida a 45° C.

- El comportamiento reológico corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos y tixotrópicos.
- Se observa una evolución hacia partículas mayores que está en función de la temperatura de almacenamiento.
- El comportamiento de cesión a través de membrana del ketoprofeno se ajustó a la ecuación de orden cero. La velocidad de cesión se alteró significativamente por la temperatura de almacenamiento, disminuyendo en las muestras sometidas a 35° C y aumentando en las muestras almacenadas a 45° C.

El ketoprofeno cedido al líquido receptor transcurridas una, dos y tres horas de ensayo, así como la velocidad de cesión, son semejantes a los obtenidos en la Formulaci3n IV.

7.6 Formulación VI

7.6.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

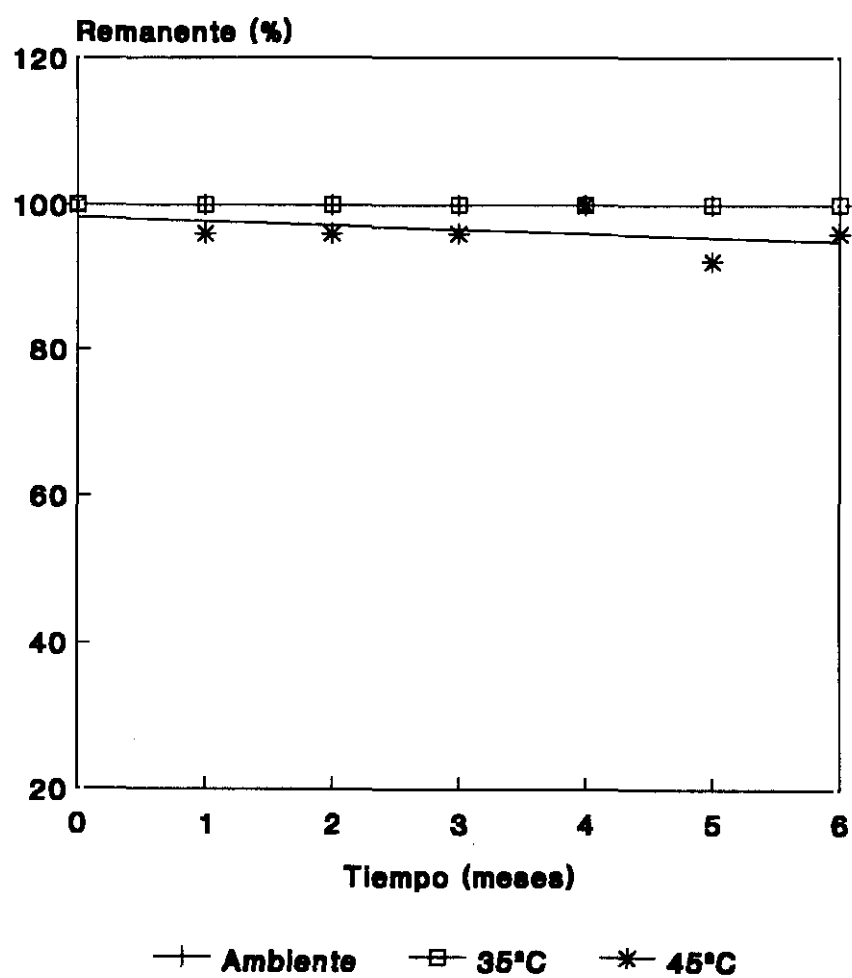
TABLA CXIII

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,706	0,710	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,710	0,709	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,711	0,707	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,690	0,688	2,5	2,5	2,5 (96,1) \pm 0,0
2	21 - 25	0,714	0,712	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,719	0,710	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,670	0,681	2,5	2,5	2,5 (96,1) \pm 0,0
3	21 - 25	0,709	0,711	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,717	0,712	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,676	0,680	2,5	2,5	2,5 (96,1) \pm 0,0
4	21 - 25	0,715	0,713	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,703	0,707	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,694	0,700	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
5	21 - 25	0,725	0,714	2,7	2,6	2,6 (100) \pm 0,1
	35	0,713	0,708	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,662	0,677	2,4	2,5	2,4 (92,3) \pm 0,1
6	21 - 25	0,726	0,716	2,7	2,6	2,6 (100) \pm 0,1
	35	0,722	0,713	2,7	2,6	2,6 (100) \pm 0,1
	45	0,675	0,676	2,5	2,5	2,5 (96,1) \pm 0,0

FIGURA 99

Porcentaje de ketoprefeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla CXIII se presentan los datos de la valoración de ketoprofeno en las muestras durante toda la experiencia y a diferentes temperaturas de estudio. A temperatura ambiente y a 35° C, se observa que el principio activo permanece estable durante toda la experiencia con una concentración final en la formulación que es idéntica a la inicial.

A 45° C tampoco se aprecia un proceso degradativo, a partir del primer mes de almacenamiento las muestras sufren una pérdida de aproximadamente un 4 % de ketoprofeno que se mantiene hasta finalizar la experiencia. Esta pérdida del 4 % no se considera significativa.

En la figura 99 se representan gráficamente los datos experimentales. La representación gráfica a temperatura ambiente y a 35° C, está constituida por una recta horizontal. A 45° C, la recta obtenida presenta una ligerísima inclinación. La gráfica obtenida en esta experiencia, es representativa de la estabilidad del ketoprofeno formulado.

7.6.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.6.2.1. Caracteres organolépticos

TABLA CXIV

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Gel brillante, translúcido, homogéneo. Extensible, evanescente, refrescante, lavable.	4,6
1	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35		4,5
	45		4,4
2	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35		4,4
	45		4,3
3	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35	Sin cambios	4,4
	45	Color pardo y menor consistencia	4,4
4	21 - 25	Sin cambios	4,7
	35	Sin cambios	4,6
	45	Color pardo y menor consistencia	4,5
5	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35	Sin cambios	4,5
	45	Color pardo y menor consistencia	4,4
6	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35	Sin cambios	4,6
	45	Color pardo y menor consistencia	4,4

Conclusión parcial

En la tabla CXIV se expone la evolución de los caracteres organolépticos de la formulación y su pH. El aspecto del gel es muy agradable y presenta un buen comportamiento en aplicación, su pH es de 4,6. Estos caracteres iniciales se mantienen inalterados durante toda la experiencia en las muestras conservadas a temperatura ambiente y a 35° C.

A partir del tercer mes de almacenamiento, en las muestras sometidas a 45° C se observa un cambio en el color y en la consistencia de la formulación. El pH de las muestras a 45° C, disminuye aproximadamente dos décimas a partir del primer mes de almacenamiento.

7.6.2.2 Penetrometría

TABLA CXV

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (24° C)	ALMACENADO A 35° C (22° C)	ALMACENADO A 45° C (24° C)
5	352 ± 0,4	361 ± 1,1	362 ± 1,1
7	352 ± 0,7	361 ± 1,1	362 ± 1,1
10	352 ± 0,9	361 ± 1,1	363 ± 1,9
15	353 ± 0,7	361 ± 0,8	364 ± 1,9
30	354 ± 0,4	362 ± 1,1	364 ± 1,9
60	355 ± 1,2	362 ± 0,7	365 ± 1,5
120	356 ± 1,7	362 ± 0,5	367 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	349,38	360,21	359,50
b	0,00	0,00	0,00
r	0,985	0,895	0,969
LOGARÍTMICO			
a	349,36	360,21	359,47
b	1,37	0,41	1,47
r	0,985	0,895	0,969

FIGURA 100

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

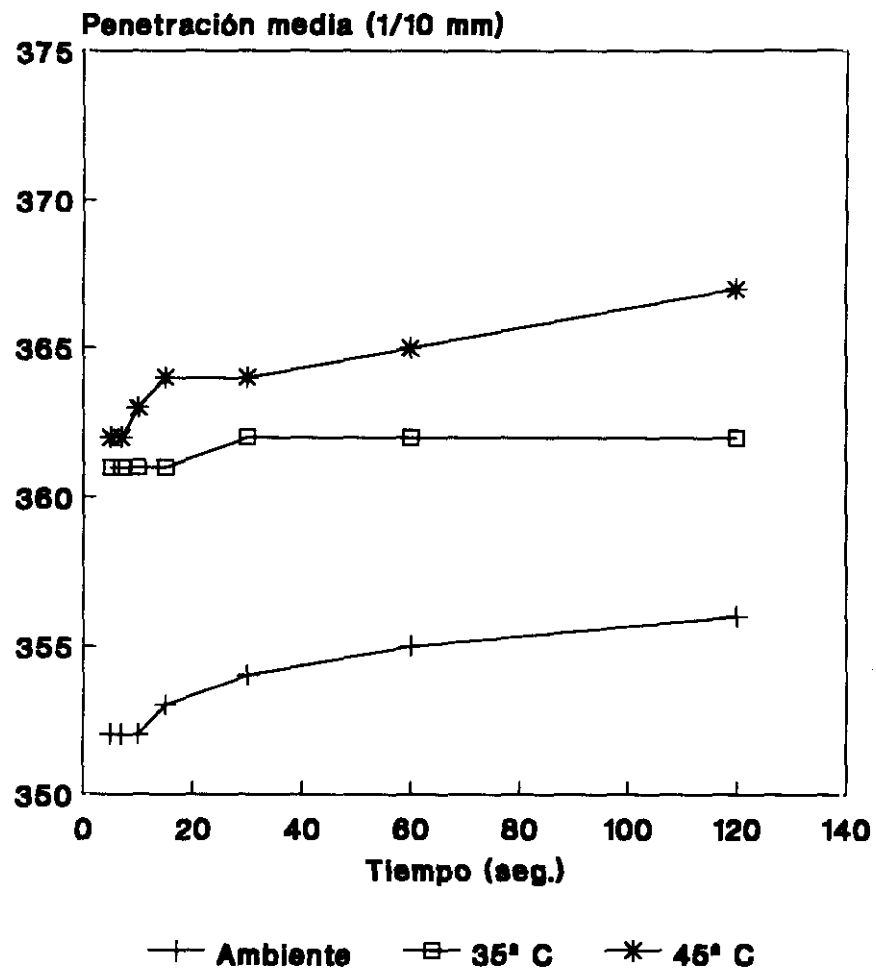


FIGURA 101

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

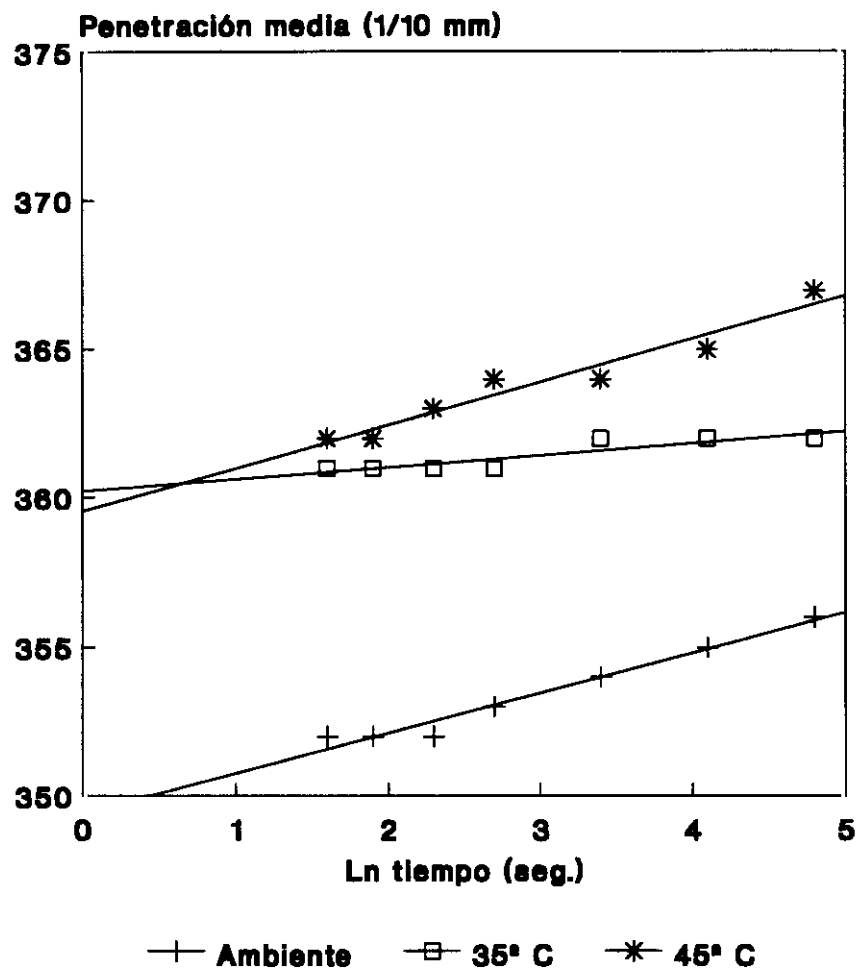


TABLA CXVI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (27° C)	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (22° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (13° C)
5	385 ± 0,8	-	-	383 ± 1,1	389 ± 1,1	384 ± 0,5	361 ± 1,3
7	385 ± 0,8	-	-	384 ± 1,5	389 ± 1,1	386 ± 0,7	369 ± 1,8
10	386 ± 0,8	-	-	384 ± 1,2	389 ± 0,9	387 ± 0,8	376 ± 1,5
15	386 ± 0,8	-	-	384 ± 1,1	390 ± 1,1	389 ± 0,5	379 ± 1,7
30	387 ± 1,2	-	-	385 ± 1,5	390 ± 0,9	390 ± 0,5	383 ± 1,6
60	388 ± 1,5	-	-	385 ± 1,8	391 ± 0,9	392 ± 0,4	385 ± 1,3
120	388 ± 1,7	-	-	386 ± 1,6	392 ± 0,9	395 ± 0,5	386 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	383,28	-	-	382,05	387,16	379,66	356,23
b	0,00	-	-	0,00	0,00	0,01	0,02
r	0,974	-	-	0,955	0,966	0,989	0,899
LOGARÍTMICO							
a	383,26	-	-	382,05	387,15	379,55	355,83
b	1,06	-	-	0,80	0,95	3,17	7,11
r	0,974	-	-	0,955	0,966	0,989	0,903

TABLA CXVII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (22° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (13° C)
5	-	-	398 ± 1,5	397 ± 1,1	392 ± 0,0	370 ± 0,0
7	-	-	398 ± 1,5	398 ± 0,8	394 ± 0,5	374 ± 2,0
10	-	-	398 ± 1,5	399 ± 0,4	394 ± 1,0	378 ± 1,3
15	-	-	398 ± 1,1	399 ± 0,5	394 ± 1,0	381 ± 1,4
30	-	-	399 ± 0,8	400 ± 0,4	394 ± 1,0	386 ± 1,8
60	-	-	400 ± 1,1	400 ± 0,4	394 ± 1,0	388 ± 0,8
120	-	-	400 ± 0,9	400 ± 0,4	394 ± 1,0	390 ± 1,1

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	396,43	396,41	-	362,94
b	-	-	0,00	0,00	-	0,02
r	-	-	0,942	0,880	-	0,966
LOGARÍTMICO						
a	-	-	396,43	396,40	-	362,57
b	-	-	0,77	0,87	-	6,19
r	-	-	0,942	0,881	-	0,967

TABLA CXVIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (22° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (14° C)
5	-	-	395 ± 1,6	397 ± 3,1	-	370 ± 0,0
7	-	-	396 ± 1,3	397 ± 3,1	-	380 ± 0,0
10	-	-	396 ± 1,3	397 ± 3,1	-	388 ± 1,7
15	-	-	396 ± 1,2	397 ± 3,1	-	392 ± 1,1
30	-	-	396 ± 1,2	397 ± 3,1	-	397 ± 1,5
60	-	-	396 ± 1,2	397 ± 3,1	-	399 ± 1,9
120	-	-	396 ± 1,2	397 ± 3,1	-	399 ± 1,9

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	-	-	-	365,06
b	-	-	-	-	-	0,02
r	-	-	-	-	-	0,883
LOGARÍTMICO						
a	-	-	-	-	-	364,56
b	-	-	-	-	-	8,30
r	-	-	-	-	-	0,887

FIGURA 102

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

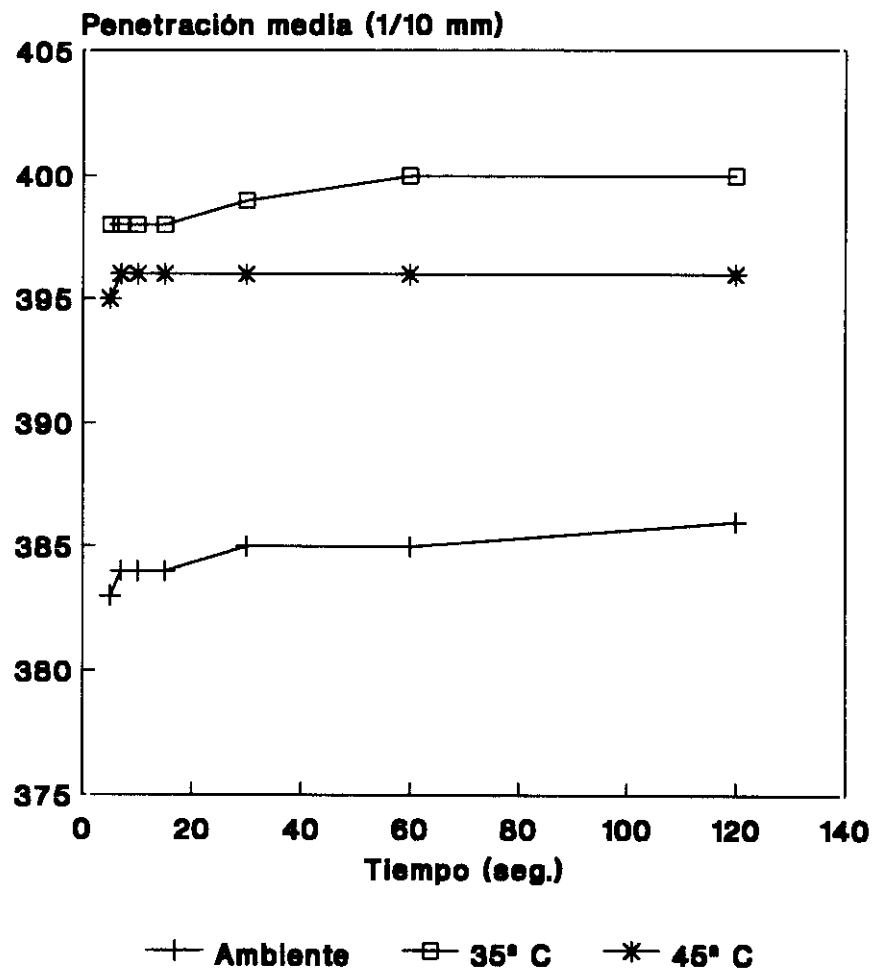
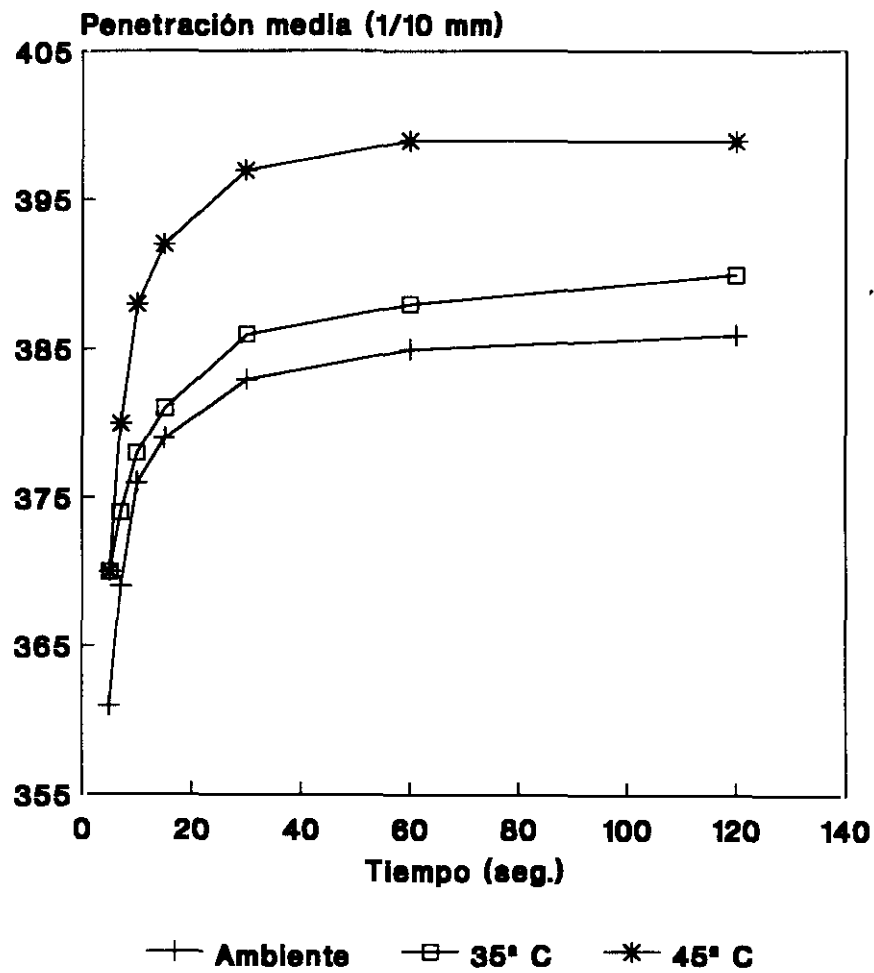


FIGURA 103

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indican diferencias altamente significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza la comparación de las medias obtenidas en los ensayos mediante el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

Durante el almacenamiento a temperatura ambiente, la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, presentó diferencias altamente significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé, la penetración a los cinco segundos no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y después del almacenamiento durante tres y cinco meses, ni entre

el tercer y quinto mes; la penetración a un minuto no presentó diferencias significativas entre el valor inicial y transcurrido tres meses de almacenamiento, ni entre el tercer y sexto mes, ni entre el cuarto y quinto mes; la penetración a los dos minutos no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y transcurrido tres y seis meses de almacenamiento, ni entre el cuarto y quinto mes. El valor de la pendiente del ajuste logarítmico no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el tercer y cuarto mes de almacenamiento.

A 35° C, la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, presentó diferencias significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé, la penetración no presentó diferencias significativas entre el tercer y cuarto mes de almacenamiento.

A 45° C, la penetración a los cinco segundos presentó diferencias significativas ($p < 0,01$), aplicada la prueba de Scheffé no se encontraron diferencias significativas entre el tercer y cuarto mes de almacenamiento. La penetración a uno y dos minutos no presentó diferencias significativas.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

La penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos a los tres y seis meses, así como la pendiente del ajuste logarítmico a los seis meses de almacenamiento, presentaron diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,01$.

Aplicada la prueba de Scheffé, no se encontraron diferencias significativas entre los valores de penetración a los cinco segundos en las muestras sometidas a 35° C y 45° C, durante tres y seis meses de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas para la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de Scheffé, la penetración a los cinco segundos no presentó diferencias significativas entre las muestras almacenadas a 35° C y 45° C.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para los parámetros de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos.

Conclusión parcial

Las medidas penetrométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación VI, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla CXV y en la parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa una disminución en la consistencia del vehículo almacenado a altas temperaturas.

En las figuras 100 y 101 se representan los datos experimentales y su ajuste logarítmico. A 45° C, se mantiene el comportamiento penetrométrico con la obtención de rectas logarítmicas prácticamente paralelas.

En la tabla CXVI se exponen los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente y en su parte inferior los resultados de las ecuaciones de ajuste. Hasta el quinto mes de almacenamiento, el valor de

penetración a los cinco segundos se mantiene similar y en el sexto mes sufre una brusca disminución. Se observa un aumento en el valor de la pendiente del ajuste logarítmico, lo cual refleja una mayor velocidad de penetración del cono en las muestras según avanza el periodo de almacenamiento.

En la tabla CXVII se presentan los valores de penetración obtenidos durante el almacenamiento a 35° C, y en su parte inferior los resultados de las ecuaciones de ajuste. En el cuarto y quinto mes de almacenamiento no se aprecia una penetración continua del cono en las muestras, lo cual se debe a que éstas presentan una consistencia baja. En el sexto mes, disminuye la temperatura de ensayo y por ello los datos de penetración presentan valores más bajos. El comportamiento penetrométrico en el quinto mes de almacenamiento no se ajusta a ecuaciones.

Los datos penetrométricos obtenidos a 45° C se exponen en la tabla CXVIII. Se observa que la penetrometría en el tercer y cuarto mes de almacenamiento no se ajusta a ecuaciones y en el sexto mes el ajuste se debe a la baja temperatura de ensayo que hace a la muestra más consistente.

Estos cambios en la penetración a elevadas temperaturas de almacenamiento se deben a una drástica disminución en la consistencia de las muestras, que no ofrecen resistencia a la penetración del cono.

En las figuras 102 y 103 se representan gráficamente los resultados experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas. A los tres meses, se aprecia para cada temperatura de estudio, que los valores de penetración son muy similares entre los cinco segundos y los dos minutos de ensayo, lo cual corrobora que las muestras no ofrecen resistencia al cono. A los seis meses de almacenamiento, se observa una disminución en la consistencia que está en función de la temperatura de almacenamiento.

7.6.2.3 Extensometría

TABLA CXIX

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (27° C)	ALMACENADO A 35° C (25° C)	ALMACENADO A 45° C (26° C)
28 (P)	178 ± 9	169 ± 6	169 ± 6
50 + P	353 ± 19	330 ± 19	336 ± 14
100 + P	491 ± 24	453 ± 40	445 ± 25
200 + P	683 ± 43	625 ± 58	606 ± 25
300 + P	855 ± 57	785 ± 67	754 ± 24

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	21,89	21,79	23,54
b	0,63	0,62	0,60
r	0,999	0,999	0,999
LINEAL			
a	166,26	158,85	167,17
b	2,19	1,99	1,87
r	0,990	0,990	0,987

FIGURA 104

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

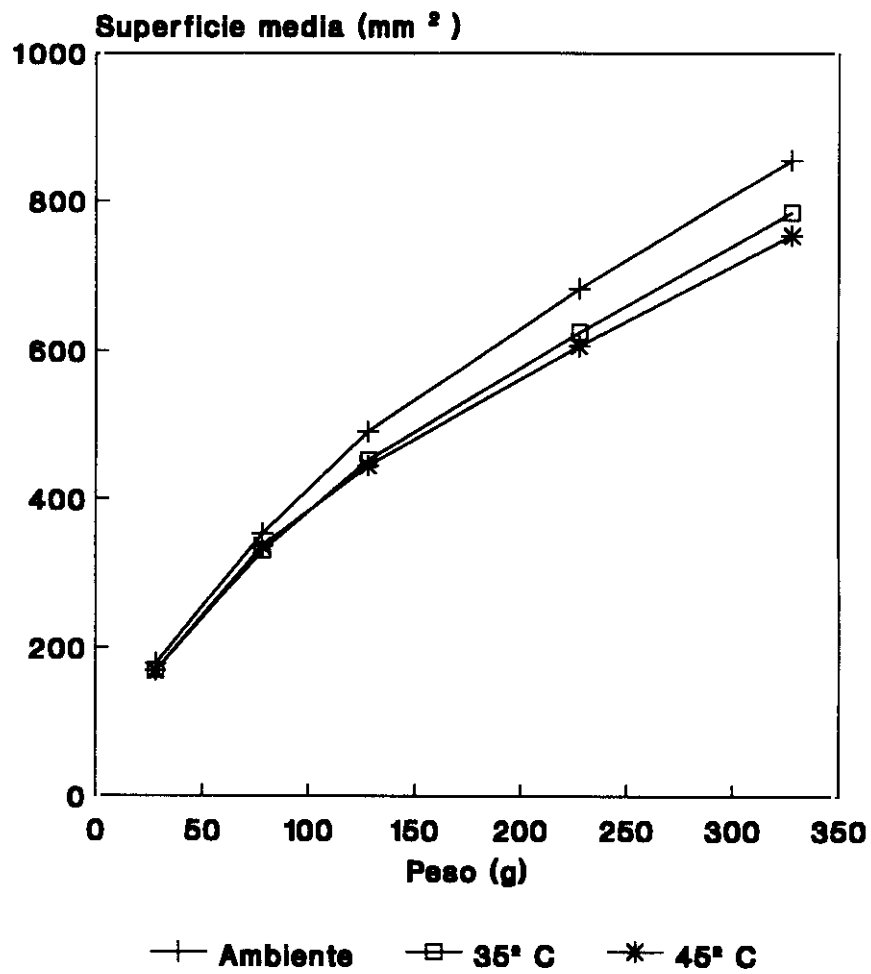


TABLA CXX

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (26° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (25°C)	MES 4 (19° C)	MES 5 (14° C)	MES 6 (15° C)
28 (P)	248 ± 12	-	-	254 ± 0	196 ± 6	186 ± 13	226 ± 0
50 + P	475 ± 8	-	-	463 ± 10	359 ± 18	346 ± 0	433 ± 13
100 + P	611 ± 9	-	-	628 ± 12	479 ± 25	463 ± 10	593 ± 15
200 + P	844 ± 14	-	-	855 ± 25	647 ± 30	628 ± 12	804 ± 17
300 + P	1017 ± 0	-	-	1052 ± 31	789 ± 33	769 ± 13	1006 ± 38

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	38,11	-	-	37,48	30,23	27,85	30,97
b	0,57	-	-	0,58	0,56	0,57	0,60
r	0,999	-	-	0,999	0,999	0,999	0,999
LINEAL							
a	248,84	-	-	243,10	192,40	182,14	216,97
b	2,47	-	-	2,58	1,91	1,88	2,51
r	0,985	-	-	0,988	0,986	0,987	0,988

TABLA CXXI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (26°C)	MES 4 (20° C)	MES 5 (16° C)	MES 6 (16° C)
28 (P)	-	-	268 ± 14	201 ± 0	201 ± 0	235 ± 18
50 + P	-	-	490 ± 0	373 ± 9	380 ± 0	426 ± 24
100 + P	-	-	651 ± 12	510 ± 20	498 ± 10	585 ± 28
200 + P	-	-	897 ± 14	688 ± 25	683 ± 23	774 ± 27
300 + P	-	-	1098 ± 24	834 ± 27	839 ± 14	973 ± 46

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	40,34	29,56	29,83	35,02
b	-	-	0,57	0,58	0,58	0,57
r	-	-	0,999	0,999	0,999	0,999
LINEAL						
a	-	-	256,99	198,05	196,21	224,77
b	-	-	2,69	2,05	2,05	2,37
r	-	-	0,989	0,985	0,988	0,988

TABLA CXXII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (26°C)	MES 4 (20° C)	MES 5 (17° C)	MES 6 (18° C)
28 (P)	-	-	283 ± 0	206 ± 6	240 ± 13	257 ± 6
50 + P	-	-	530 ± 0	394 ± 19	437 ± 20	479 ± 25
100 + P	-	-	711 ± 10	522 ± 11	589 ± 23	642 ± 24
200 + P	-	-	973 ± 24	697 ± 12	809 ± 21	881 ± 32
300 + P	-	-	1189 ± 62	829 ± 25	973 ± 15	1052 ± 37

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	41,36	32,29	36,26	38,52
b	-	-	0,58	0,57	0,57	0,57
r	-	-	0,999	0,998	0,999	0,999
LINEAL						
a	-	-	275,68	214,45	233,92	255,32
b	-	-	2,92	2,00	2,38	2,58
r	-	-	0,987	0,979	0,986	0,984

FIGURA 105

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

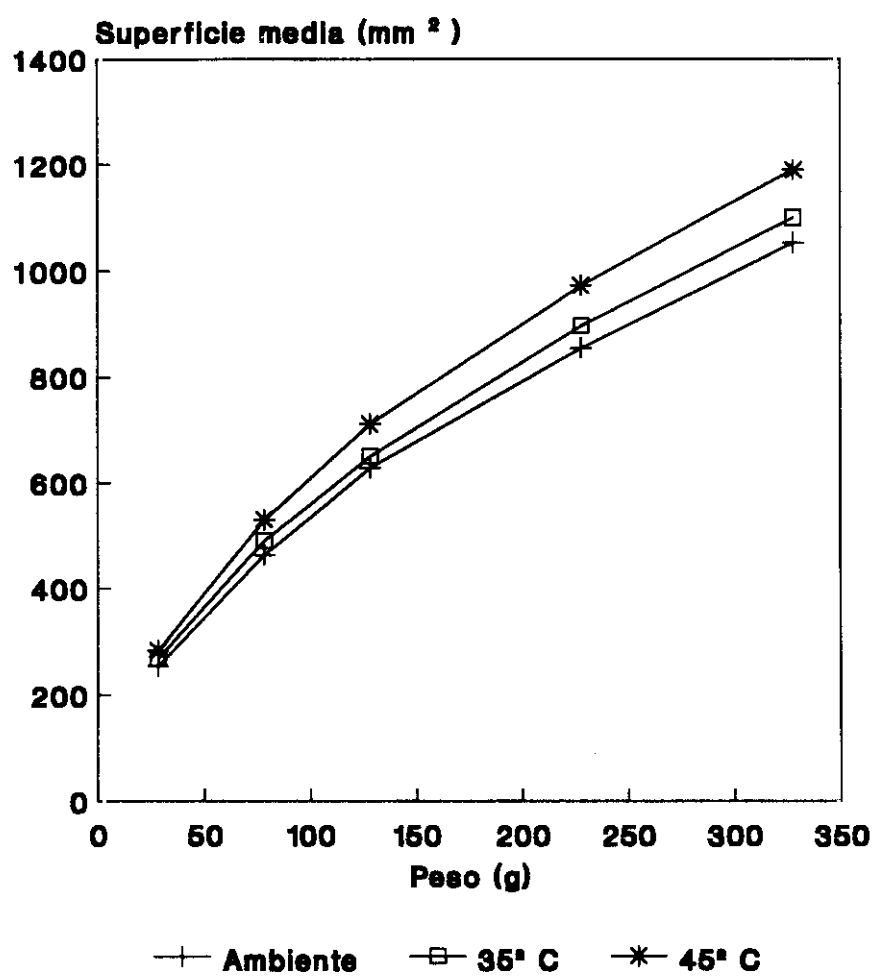
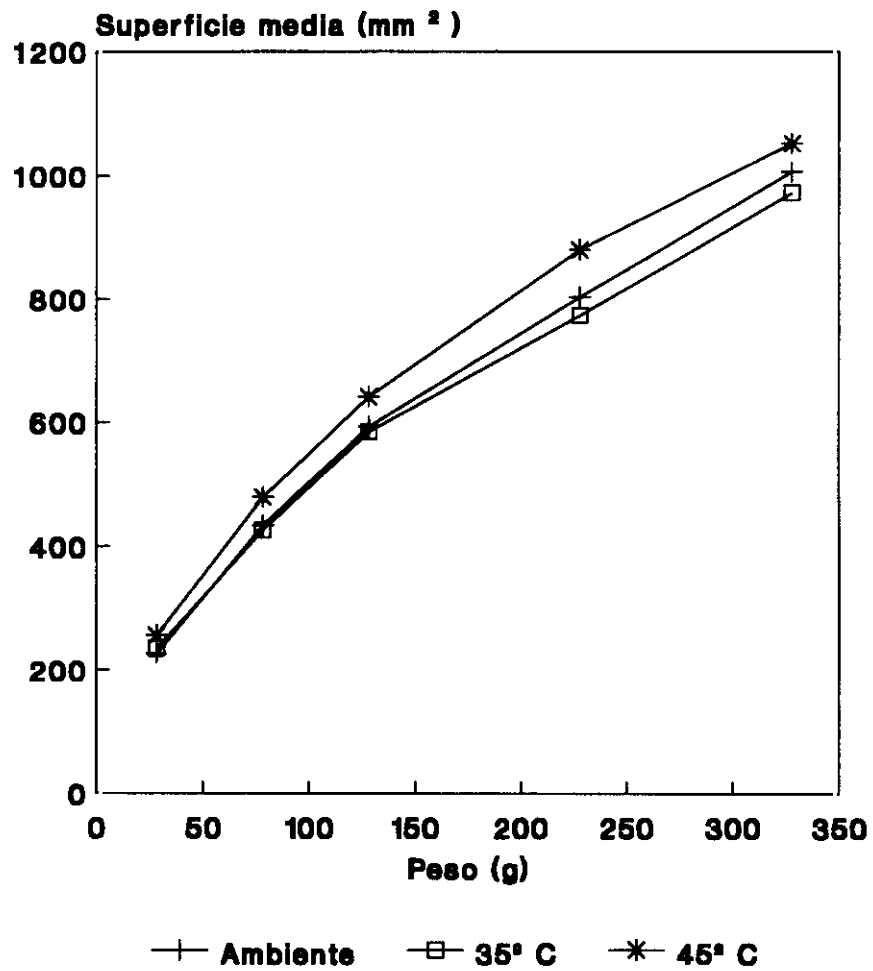


FIGURA 106

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza de dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores afectaron significativamente ($p < 0,01$) a todas las variables de estudio y su interacción fue significativa, excepto en el caso de la ordenada.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se expone:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, todas las variables presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g de peso, el índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre el valor inicial, en el tercer y sexto mes, ni entre el cuarto y quinto mes de

almacenamiento. La ordenada no fue significativamente diferente entre su valor inicial y en el tercer, cuarto y quinto mes de almacenamiento.

A 35° C, todas las variables presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento. Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas entre el cuarto y quinto mes de almacenamiento.

A 45° C, también se encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la ordenada no presentó diferencias significativas entre el cuarto y quinto mes, ni entre el quinto y sexto mes y la pendiente no fue significativamente diferente entre el quinto y sexto mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, se observaron diferencias significativas en todas las variables de estudio, para un nivel de significación de $p < 0,01$, excepto en el caso de la pendiente que el nivel de significación fue $p < 0,05$. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 300 g y el valor de la ordenada no presentaron diferencias significativas entre las muestras situadas a temperatura ambiente y 35° C. La pendiente sólo fue significativamente diferente entre las muestras a temperatura ambiente y 45° C.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias también fueron significativas para un nivel de significación $p < 0,01$, en la superficie obtenida con 100 g, índice de extensibilidad y ordenada, y para un nivel de significación $p < 0,05$, en la superficie con 300 g y la pendiente. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, la superficie con 100 g de peso, el índice de extensibilidad y la ordenada, no fueron significativamente diferentes entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C. La superficie con 300 g y la pendiente presentaron diferencias significativas entre 35° C y 45° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,05$) para el índice de extensibilidad, superficie con 300 g y la pendiente. Aplicada la prueba de Scheffé, el índice de extensibilidad no presentó diferencias significativas entre las temperaturas de estudio, mientras que la superficie con 300 g y la pendiente fueron significativamente diferentes entre las muestras a temperatura ambiente y 45° C.

Prueba de la t de Student

Esta prueba se realiza para comprobar si existe diferencia entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

Las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas para las variables superficie con 100 g ($p < 0,001$), índice de extensibilidad ($p < 0,001$), superficie con 300 g ($p < 0,01$), ordenada ($p < 0,001$) y pendiente ($p < 0,05$).

Conclusión parcial

Los datos extensométricos obtenidos en el vehículo de la Formulación VI, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla CXIX y en la parte inferior se muestran los resultados del ajuste potencial y lineal. Se observa una disminución del índice de extensibilidad a elevadas temperaturas de almacenamiento.

En la figura 104 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de ensayo. A 35° C y 45° C, se observa una disminución en la extensibilidad.

En las tablas CXX, CXXI y CXXII se exponen los datos extensométricos obtenidos a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad se halló aproximadamente entre 600 mm² y 800 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, y se encontró aproximadamente entre 600 mm² y 900 mm² en las muestras a 45° C.

En las figuras 105 y 106 se realiza la representación gráfica de los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento, a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. El comportamiento extensométrico es muy similar a temperatura ambiente y a 35° C, finalmente a 45° C se observa un ligero aumento de la extensibilidad de la formulación.

7.6.2.4 Deslizometría

TABLA CXXIII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (26° C)				Ángulo 30° (26° C)				Ángulo 40° (25° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	2 \pm 0	-	-	1 \pm 0	-	-	-
2	-	-	-	-	-	4 \pm 0	-	-	3 \pm 1	-	-	-
3	-	-	-	6 \pm 0	-	7 \pm 1	3 \pm 0	-	6 \pm 1	3 \pm 0	-	-
4	-	-	-	-	-	10 \pm 1	-	-	10 \pm 1	-	-	-
5	-	-	-	11 \pm 1	-	13 \pm 1	6 \pm 0	-	14 \pm 1	6 \pm 1	-	-
6	-	-	-	-	-	18 \pm 2	-	-	18 \pm 1	-	-	-
7	-	-	-	18 \pm 2	-	23 \pm 2	10 \pm 1	-	23 \pm 1	10 \pm 1	-	-
8	-	-	-	-	-	28 \pm 2	-	-	29 \pm 1	-	-	-
9	-	-	-	25 \pm 2	-	34 \pm 2	14 \pm 2	-	35 \pm 2	14 \pm 1	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-	-4,20	-	-4,55	-2,85	-	-5,89	-2,85	-	-
b	-	-	-	3,20	-	4,00	1,85	-	4,27	1,85	-	-
r	-	-	-	0,997	-	0,988	0,998	-	0,990	0,998	-	-

TABLA CXXIV

Medidas deslízométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (26° C)				Ángulo 30° (25° C)				Ángulo 40° (25° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	1 ± 0	-	1 ± 0	-	-	1 ± 0	-	-	-
2	-	-	-	4 ± 1	-	3 ± 0	-	-	4 ± 0	-	-	-
3	-	-	-	7 ± 1	-	6 ± 0	4 ± 1	-	6 ± 1	3 ± 0	-	-
4	-	-	-	11 ± 1	-	10 ± 2	-	-	10 ± 1	-	-	-
5	-	-	-	15 ± 1	-	14 ± 2	7 ± 1	-	14 ± 1	5 ± 1	-	-
6	-	-	-	19 ± 1	-	18 ± 3	-	-	17 ± 1	-	-	-
7	-	-	-	23 ± 1	-	23 ± 2	11 ± 1	-	22 ± 1	9 ± 1	-	-
8	-	-	-	28 ± 1	-	28 ± 2	-	-	27 ± 0	-	-	-
9	-	-	-	32 ± 1	-	34 ± 2	16 ± 2	-	35 ± 1	13 ± 1	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-	-4,11	-	-5,53	-2,50	-	-5,22	-2,70	-	-
b	-	-	-	3,93	-	4,15	2,00	-	4,07	1,70	-	-
r	-	-	-	0,998	-	0,992	0,994	-	0,986	0,990	-	-

TABLA CXXV

Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (28° C)				Ángulo 30° (29° C)				Ángulo 40° (29° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	1 ± 0	2 ± 0	1 ± 0	-	-	1 ± 0	-	-	-
2	-	-	-	3 ± 1	6 ± 0	3 ± 0	-	-	3 ± 0	-	-	-
3	-	-	-	6 ± 0	14 ± 0	5 ± 1	2 ± 0	-	5 ± 0	2 ± 0	-	-
4	-	-	-	8 ± 1	22 ± 2	8 ± 1	-	-	7 ± 0	-	-	-
5	-	-	-	11 ± 1	33 ± 2	10 ± 1	4 ± 1	-	10 ± 1	5 ± 0	-	-
6	-	-	-	14 ± 1	46 ± 2	14 ± 1	-	-	14 ± 1	-	-	-
7	-	-	-	16 ± 1	61 ± 3	18 ± 1	6 ± 1	-	17 ± 1	8 ± 1	-	-
8	-	-	-	19 ± 1	80 ± 3	22 ± 1	-	-	22 ± 1	-	-	-
9	-	-	-	22 ± 2	104 ± 2	26 ± 1	9 ± 2	-	27 ± 1	12 ± 2	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-	-2,05	-21,44	-3,86	-1,65	-	-4,22	-3,15	-	-
b	-	-	-	2,63	12,47	3,15	1,15	-	3,20	1,65	-	-
r	-	-	-	0,999	0,975	0,990	0,994	-	0,985	0,997	-	-

FIGURA 107

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

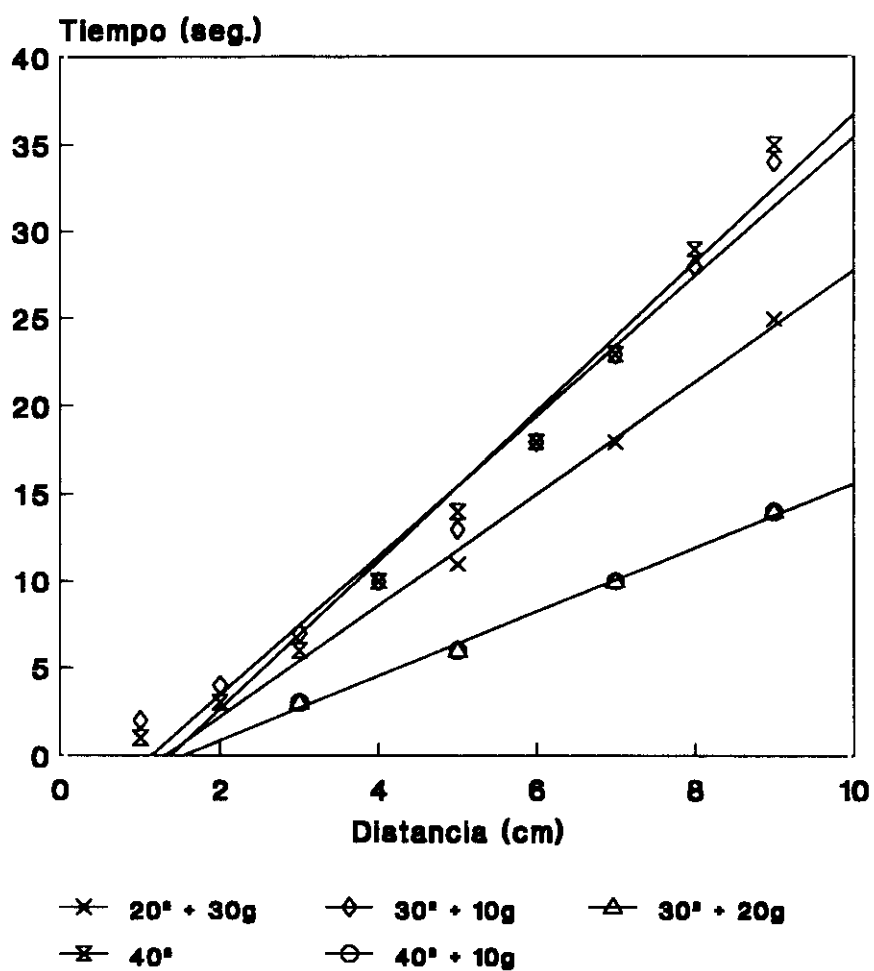


FIGURA 108

Representación gráfica de los datos deslizométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

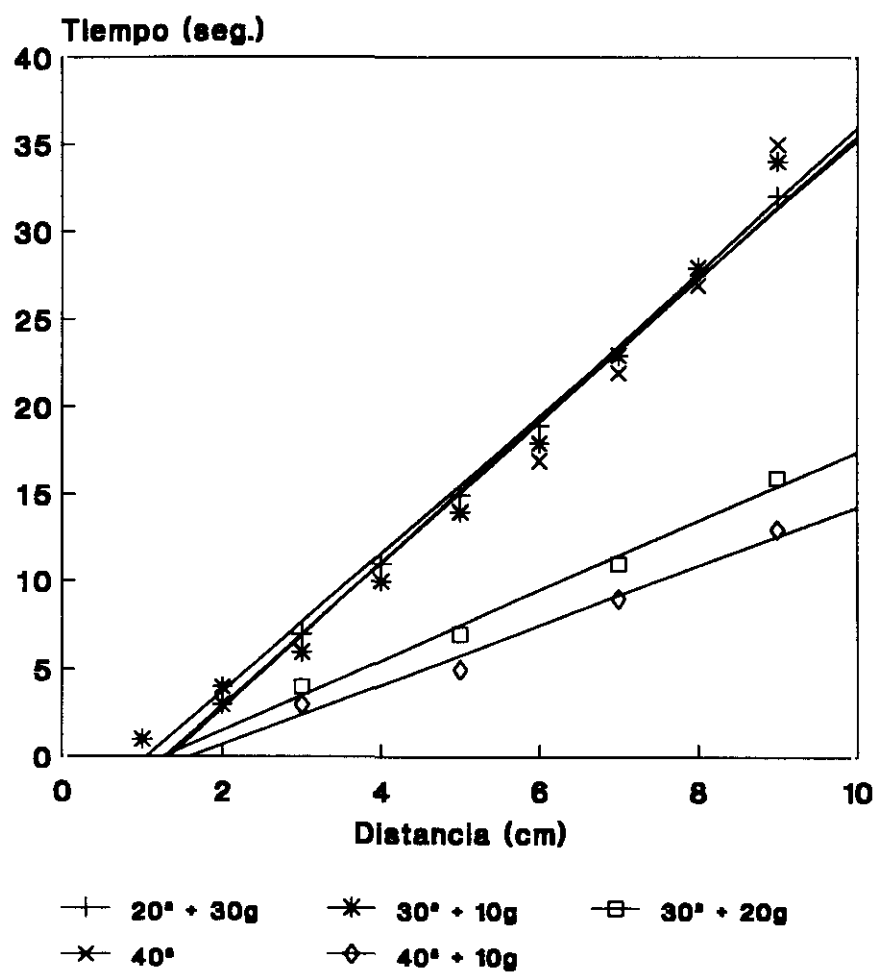
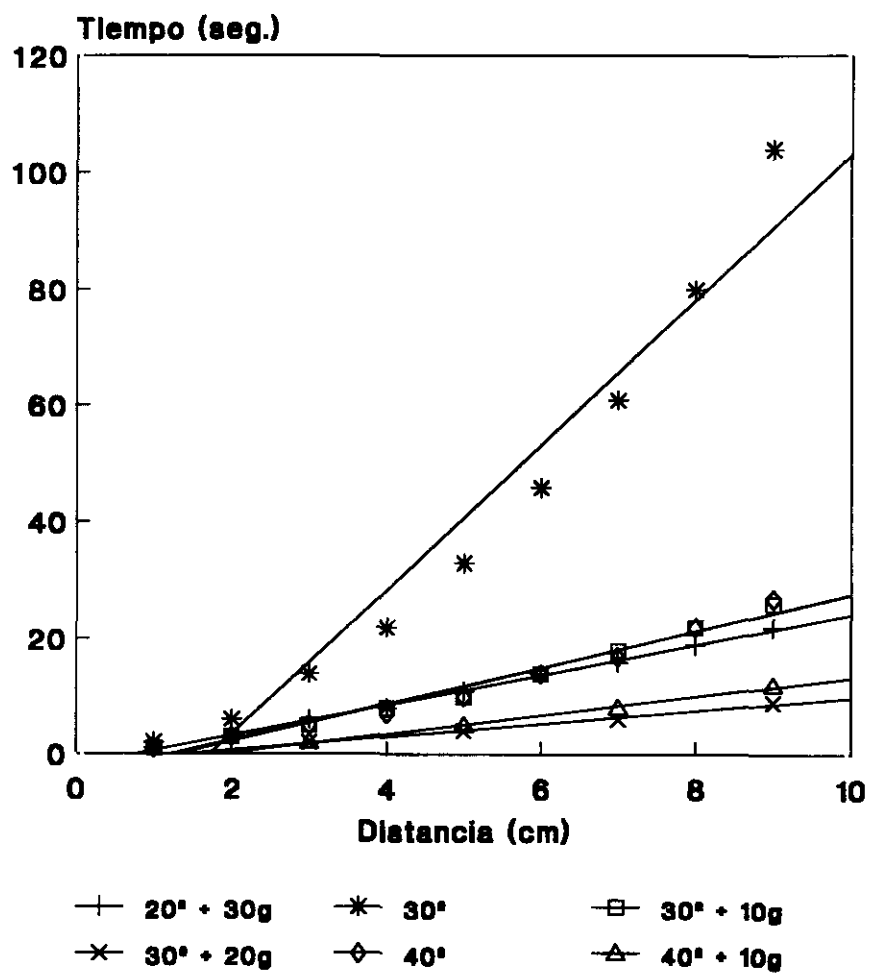


FIGURA 109

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

El vehículo de la formulación a tiempo inicial, comienza a deslizar con un ángulo de 20° y sobrecarga de 30 g. El deslizamiento a 30° se inicia con una sobrecarga de 10 g. En la tabla CXXIII se exponen los datos deslizométricos obtenidos con un ángulo de 20° y 30 g de peso, con un ángulo de 30° y pesos de 10 g y 20 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g. En la parte inferior de esta tabla se exponen los resultados del ajuste lineal.

El deslizamiento del vehículo almacenado durante un mes a 35° C, se inicia con un ángulo de inclinación de 20° y peso de 30 g. Con un ángulo de 30° se necesitó una sobrecarga de 10 g para iniciar el ensayo. En la tabla CXXIV se presentan los datos obtenidos con un ángulo de 20° y 30 g de peso, con un ángulo de 30° y pesos de 10 g y 20 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g.

El vehículo almacenado durante un mes a 45° C, inicia el deslizamiento con un ángulo de 20° y sobrecarga de 30 g. En la tabla CXXV se exponen los datos obtenidos con un ángulo de 20° y 30 g de peso, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con pesos de 10 g y 20 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga y con peso de 10 g.

El vehículo de la formulación presenta dificultad para el deslizamiento, que debe iniciarse en muchos casos con sobrecarga adicional.

Los datos deslizométricos obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C, se representan gráficamente en las figuras 107, 108 y 109. El deslizamiento a tiempo inicial y a 35° C presenta características similares, mientras que a 45° C se observa un aumento de la velocidad de deslizamiento.

7.6.2.5 Viscosimetría

TABLA CXXVI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
2,0	35,8 ± 0,7	17558 ± 347,1	702,3 ± 13,9	4
5,0	43,7 ± 0,6	8555 ± 132,7	855,5 ± 13,3	10
10,0	52,4 ± 0,2	5150 ± 21,4	1030 ± 4,0	20
20,0	63,0 ± 1,7	3099 ± 78,4	1239 ± 31,4	40
30,0	71,8 ± 1,6	2355 ± 51,1	1413 ± 30,6	60
40,0	79,4 ± 0,5	1947 ± 11,2	1558 ± 9,2	80
50,0	85,1 ± 1,7	1673 ± 31,4	1673 ± 31,4	100
40,0	79,1 ± 2,1	1946 ± 49,0	1557 ± 38,8	80
30,0	71,9 ± 1,7	2357 ± 52,5	1414 ± 31,4	60
20,0	63,8 ± 1,6	3136 ± 75,4	1255 ± 30,2	40
10,0	52,6 ± 0,7	5185 ± 69,1	1037 ± 13,5	20
5,0	44,4 ± 0,3	8722 ± 50,3	872,2 ± 5,0	10
2,0	36,3 ± 0,2	17811 ± 97,5	712,5 ± 3,9	4

FIGURA 110

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

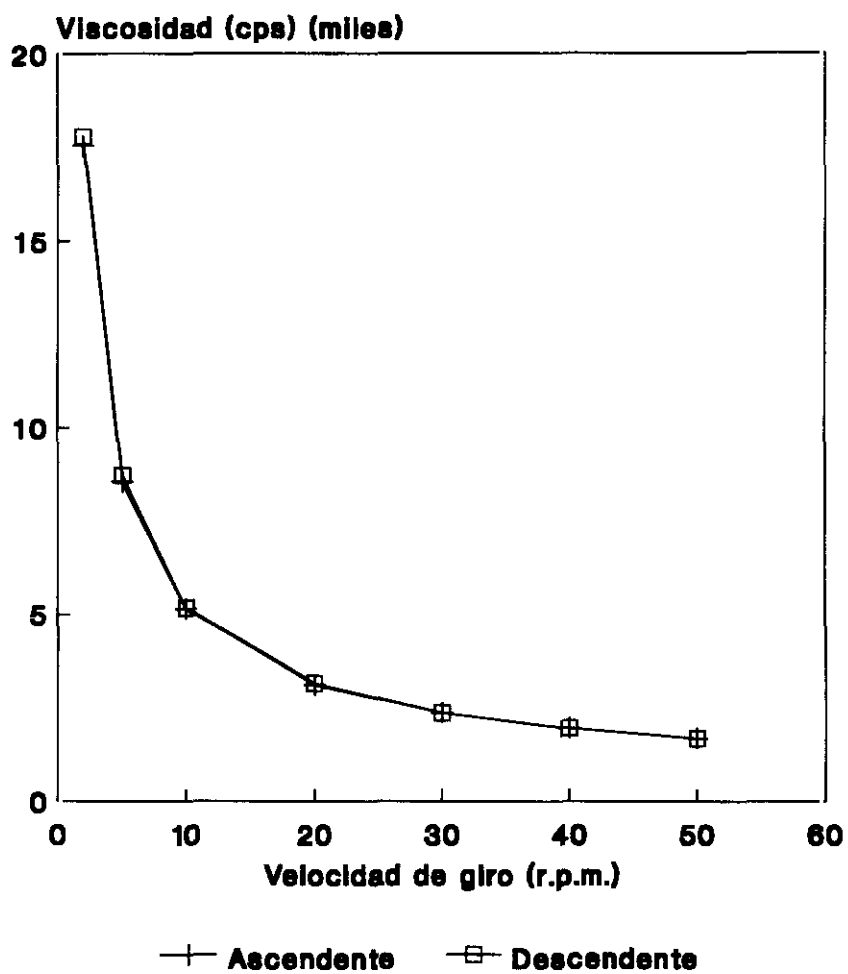


TABLA CXXVII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.
Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	45,3 ± 2,3	1496 ± 71,2	897,3 ± 42,7	60
40,0	50,4 ± 2,8	1236 ± 68,6	988,3 ± 54,6	80
50,0	53,8 ± 2,8	1067 ± 48,8	1067 ± 48,8	100
100,0	69,0 ± 4,1	682,8 ± 36,6	1366 ± 73,0	200
120,0	73,8 ± 4,8	607,1 ± 37,0	1457 ± 88,8	240
150,0	79,8 ± 5,2	525,2 ± 32,7	1576 ± 98,1	300
200,0	88,0 ± 9,7	447,2 ± 30,9	1789 ± 123,9	400
150,0	80,5 ± 4,8	533,4 ± 26,3	1600 ± 79,2	300
120,0	73,6 ± 4,7	605,7 ± 36,1	1454 ± 86,5	240
100,0	68,7 ± 4,2	680,1 ± 38,1	1360 ± 76,0	200
50,0	53,8 ± 2,9	1067 ± 50,8	1067 ± 50,8	100
40,0	50,4 ± 2,9	1237 ± 71,7	989,8 ± 57,3	80
30,0	45,4 ± 2,9	1497 ± 91,0	898,4 ± 54,5	60

TABLA CXXVIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	38,2 ± 2,4	1252 ± 80,5	751,2 ± 48,1	60
40,0	42,1 ± 2,9	1034 ± 71,0	827,3 ± 56,7	80
50,0	44,9 ± 3,0	896,0 ± 54,1	896,0 ± 54,1	100
100,0	58,2 ± 3,3	575,3 ± 31,1	1150 ± 62,3	200
120,0	62,9 ± 4,4	515,7 ± 35,8	1238 ± 85,9	240
150,0	68,3 ± 4,3	449,2 ± 27,4	1348 ± 82,3	300
200,0	77,0 ± 4,7	381,0 ± 21,9	1524 ± 87,7	400
150,0	69,0 ± 3,5	454,9 ± 22,1	1365 ± 65,8	300
120,0	63,4 ± 3,9	520,5 ± 31,1	1249 ± 74,5	240
100,0	59,3 ± 4,1	584,6 ± 39,6	1169 ± 79,4	200
50,0	45,7 ± 3,2	908,7 ± 58,3	908,7 ± 58,3	100
40,0	42,8 ± 2,6	1052 ± 64,8	841,7 ± 52,1	80
30,0	39,0 ± 2,2	1276 ± 72,6	765,6 ± 43,6	60

TABLA CXXIX

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACION (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	41,6 ± 1,2	1369 ± 37,5	821,6 ± 22,6	60
40,0	45,8 ± 1,7	1131 ± 40,0	904,5 ± 31,9	80
50,0	49,6 ± 1,5	975,1 ± 28,8	975,1 ± 28,8	100
100,0	64,0 ± 2,1	630,4 ± 19,7	1261 ± 39,7	200
120,0	68,7 ± 3,4	563,6 ± 27,0	1353 ± 64,4	240
150,0	75,0 ± 3,6	493,0 ± 22,5	1479 ± 67,5	300
200,0	84,4 ± 2,9	415,7 ± 13,7	1663 ± 54,8	400
150,0	74,6 ± 2,8	490,3 ± 17,1	1471 ± 51,6	300
120,0	69,0 ± 3,3	567,9 ± 24,8	1363 ± 59,3	240
100,0	63,6 ± 2,7	627,5 ± 24,7	1255 ± 49,7	200
50,0	49,9 ± 1,5	981,0 ± 29,6	981,0 ± 29,6	100
40,0	45,8 ± 1,3	1130 ± 31,1	903,9 ± 24,6	80
30,0	41,6 ± 1,2	1369 ± 36,0	821,3 ± 21,6	60

FIGURA 111

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

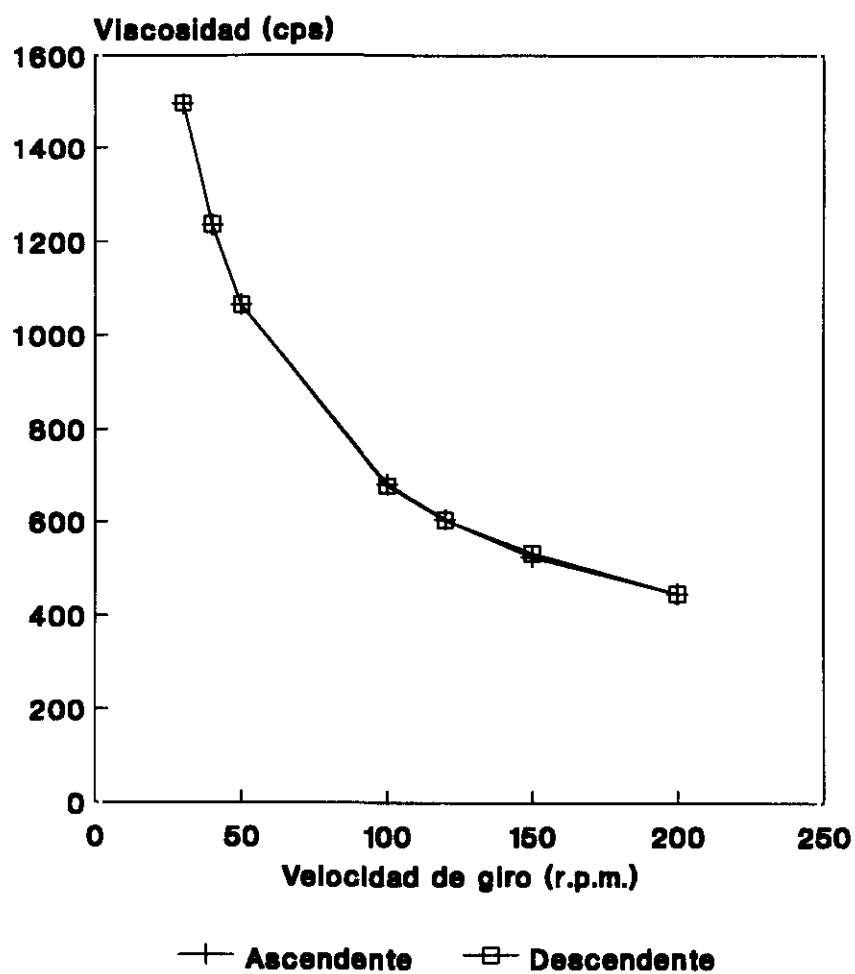


FIGURA 112

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

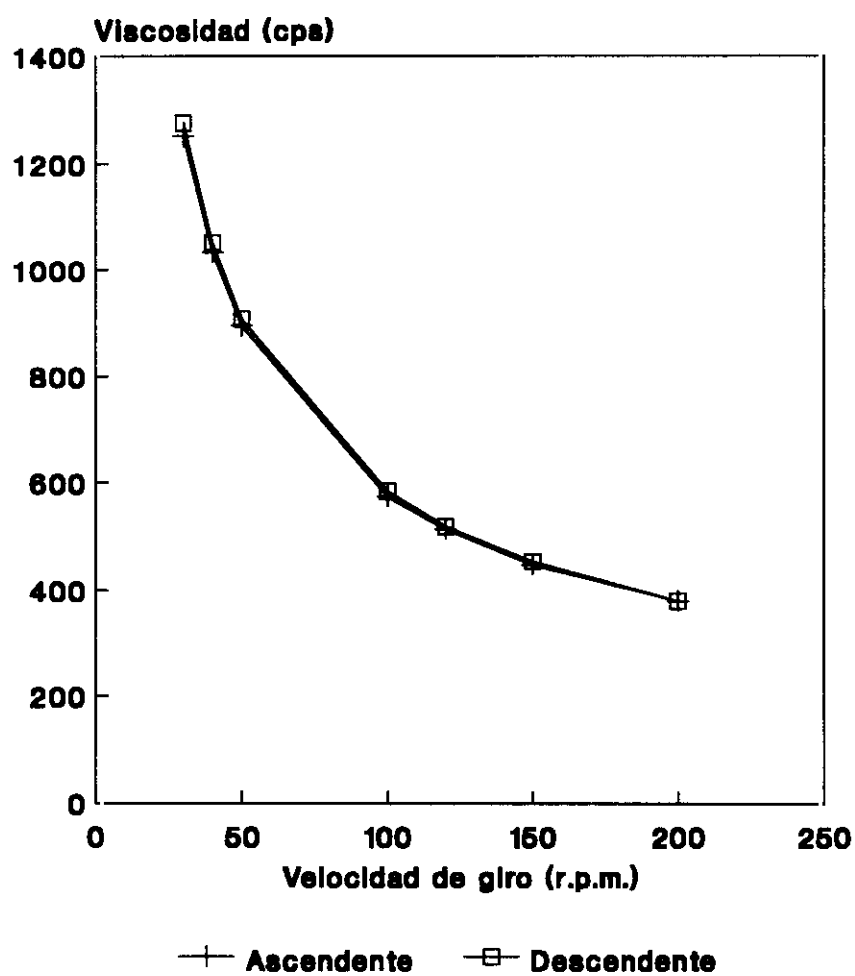
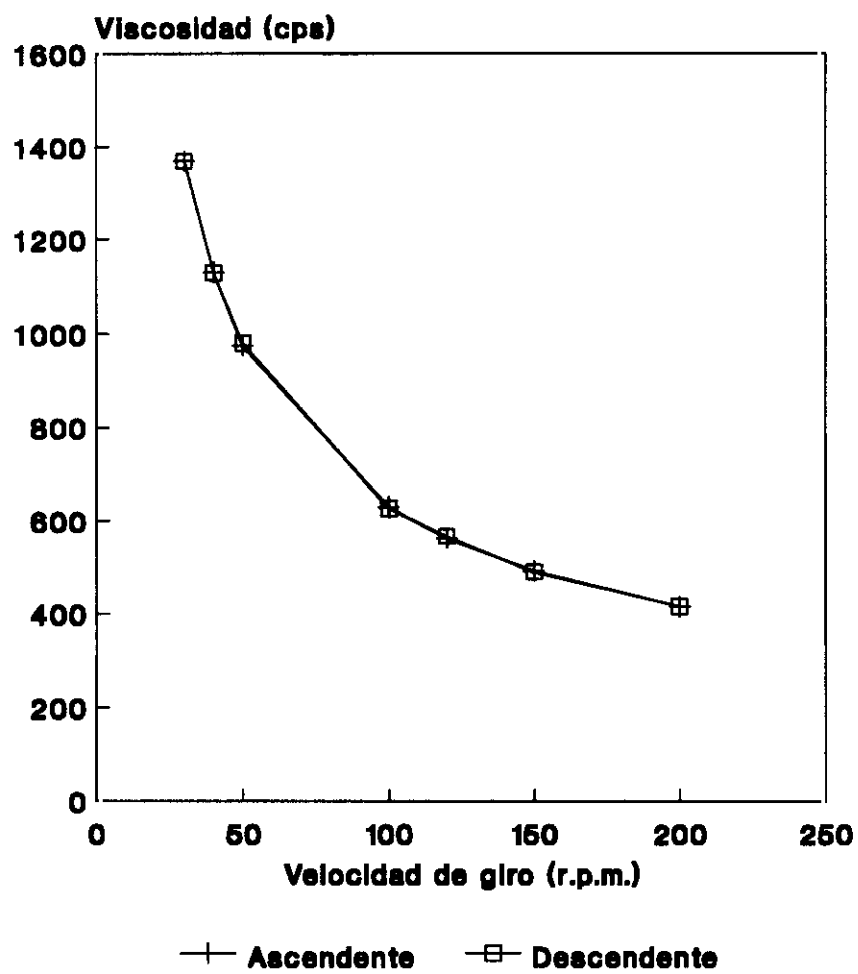


FIGURA 113

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en todas las experiencias fue el CP-41.

En la tabla CXXVI se muestran los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente y en la figura 110 se representa el reograma correspondiente. A la velocidad de giro de 50 r.p.m., la fuerza de torsión así como la fuerza y velocidad de deformación poseen valores máximos, y la viscosidad aparente es de 1.673 cps.

Los valores medios de tres ensayos realizados en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se exponen en las tablas CXXVII, CXXVIII y CXXIX, respectivamente. En las figuras 111, 112 y 113 se representan los reogramas correspondientes.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, a la velocidad de giro de 200 r.p.m., la torsión, así como la fuerza y velocidad de deformación presentan valores máximos y la viscosidad es de 447 cps, 381 cps y 415 cps, respectivamente. Se observa una disminución de la viscosidad de la formulación con la adición del principio activo en el vehículo y que la temperatura de almacenamiento no produce cambios importantes en la viscosidad.

Los datos numéricos y los reogramas muestran un comportamiento típico de gel, en pequeños desplazamientos se recupera su forma original y se ajusta al modelo matemático de Power Law.

7.6.2.6 Granulometría

TABLA CXXX

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	20,03	16,18	0,14	0,10
1,0 - 2,0	9,96	15,93	0,28	0,40
2,0 - 3,0	10,23	7,24	0,84	0,50
3,0 - 4,0	9,52	8,49	1,48	1,15
4,0 - 5,0	9,44	8,99	2,38	2,10
5,0 - 6,0	7,51	7,62	2,81	2,60
6,0 - 7,0	7,22	6,77	3,77	3,25
7,0 - 8,0	4,49	4,25	3,13	2,67
8,0 - 9,0	3,39	3,44	3,06	2,79
9,0 - 10,0	2,84	2,80	3,20	2,85
10,0 - 20,0	11,92	14,53	28,32	31,33
20,0 - 30,0	2,06	2,39	14,53	15,84
30,0 - 40,0	0,74	0,64	10,90	8,92
40,0 - 50,0	0,36	0,41	8,72	9,33
50,0 - 60,0	0,16	0,19	6,05	6,32
60,0 - 70,0	0,06	0,05	3,21	2,27
70,0 - 80,0	0,04	0,04	2,78	2,69
80,0 - 90,0	0,01	0,02	0,79	1,28
90,0 - 100,0	0,01	0,00	0,86	0,41
100,0 - 150,0	0,02	0,02	2,75	3,21

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
5,80 \pm 6,84	6,13 \pm 7,14	5,96 \pm 6,99	8,97 \pm 7,53	9,42 \pm 7,86	9,19 \pm 7,69

TABLA CXXXI

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	17,91	19,98	0,14	0,12
1,0 - 2,0	15,48	13,72	0,45	0,31
2,0 - 3,0	11,61	9,26	1,02	0,64
3,0 - 4,0	10,66	9,77	1,84	1,31
4,0 - 5,0	9,78	9,71	2,68	2,16
5,0 - 6,0	7,14	6,81	2,95	2,27
6,0 - 7,0	5,12	6,26	2,97	2,90
7,0 - 8,0	3,69	3,58	2,81	2,21
8,0 - 9,0	3,11	3,03	3,07	2,40
9,0 - 10,0	2,30	2,41	2,83	2,39
10,0 - 20,0	9,84	11,14	26,19	23,50
20,0 - 30,0	1,98	2,56	15,03	16,78
30,0 - 40,0	0,76	0,86	12,46	11,19
40,0 - 50,0	0,37	0,47	9,99	10,17
50,0 - 60,0	0,12	0,23	4,95	7,64
60,0 - 70,0	0,05	0,09	2,89	4,17
70,0 - 80,0	0,04	0,05	2,87	2,72
80,0 - 90,0	0,01	0,02	1,30	1,72
90,0 - 100,0	0,01	0,01	0,91	1,18
100,0 - 150,0	0,01	0,03	2,65	4,21

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
5,34 \pm 6,67	5,80 \pm 7,56	5,57 \pm 7,11	8,55 \pm 7,40	9,52 \pm 8,42	9,03 \pm 7,91

TABLA CXXXII

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

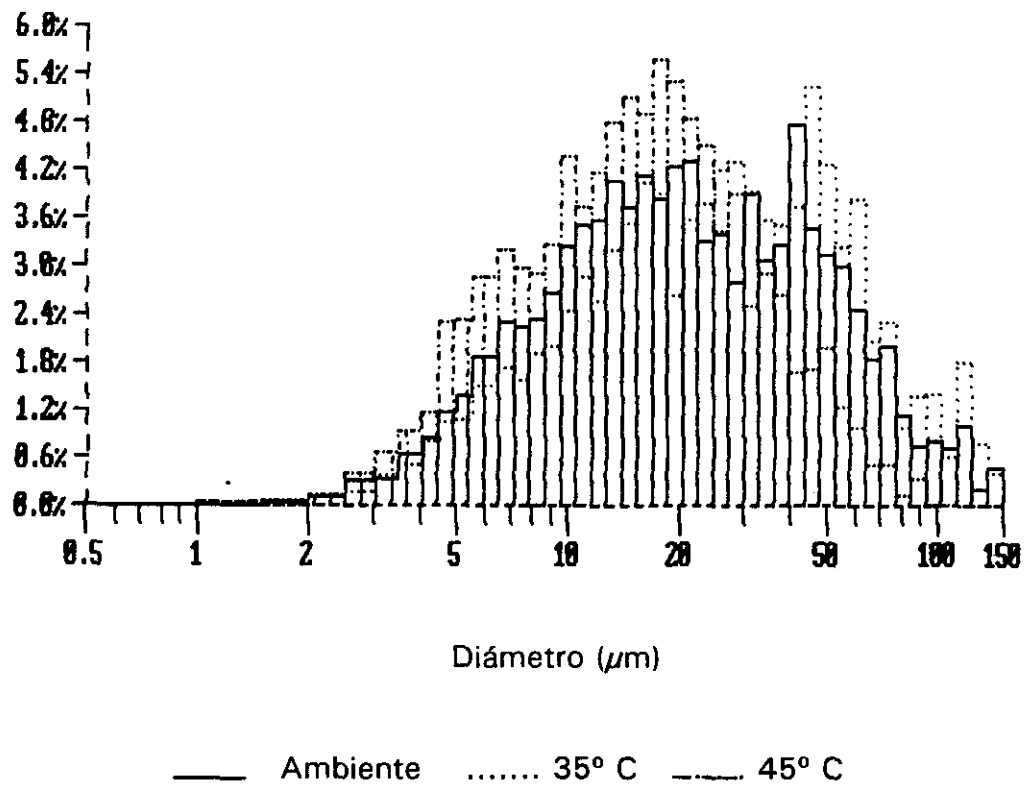
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	17,71	13,20	0,17	0,12
1,0 - 2,0	10,04	6,39	0,38	0,27
2,0 - 3,0	9,81	10,67	1,12	1,12
3,0 - 4,0	11,62	14,54	2,43	2,89
4,0 - 5,0	11,29	12,55	4,01	4,12
5,0 - 6,0	9,43	9,82	4,87	4,87
6,0 - 7,0	6,93	7,58	4,99	5,16
7,0 - 8,0	4,45	4,73	4,22	4,34
8,0 - 9,0	3,13	3,43	3,88	4,03
9,0 - 10,0	2,40	3,06	3,71	4,50
10,0 - 20,0	10,78	11,56	35,39	34,90
20,0 - 30,0	1,83	1,88	17,91	17,29
30,0 - 40,0	0,39	0,38	7,88	7,19
40,0 - 50,0	0,12	0,16	3,95	4,91
50,0 - 60,0	0,06	0,03	2,87	1,67
60,0 - 70,0	0,02	0,01	1,19	0,85
70,0 - 80,0	0,01	0,01	0,52	0,86
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,32	0,17
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,17	0,18
100,0 - 150,0	0,00	0,00	0,00	0,56

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
5,37 \pm 5,43	5,72 \pm 5,33	5,54 \pm 5,38	7,64 \pm 5,88	7,82 \pm 5,73	7,73 \pm 5,80

FIGURA 114

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en área obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.



Conclusión parcial

En las tablas CXXX, CXXXI y CXXXII se presentan los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula, para las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. En la parte inferior de estas tablas se exponen los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En las muestras almacenada a temperatura ambiente, el porcentaje mayoritario de partículas en la distribución en número se encuentra entre los intervalos de 0-3 μm y 10-20 μm , mientras que en la distribución en área, el mayor número de partículas está localizado en el intervalo de 10-40 μm . El diámetro medio de longitud es de 5,96 μm y el diámetro medio de área es de 9,19 μm .

En las muestras a 35° C, el porcentaje de partículas en la distribución en número se sitúa principalmente en el intervalo de 0-4 μm y en la distribución en área en el intervalo de 10-50 μm . El diámetro medio de longitud es de 5,57 μm y el diámetro medio de área es de 9,03 μm .

En las muestras a 45° C, la distribución de partículas en número presenta el porcentaje mayoritario repartido entre los intervalos de 0-5 μm y 10-20 μm , en el caso de la distribución en área el mayor porcentaje de partículas se sitúa en el intervalo de 10-30 μm . El diámetro medio de longitud es 5,54 μm y el diámetro medio de área es de 7,73 μm .

Los diámetros medios de longitud y área presentan una tendencia a disminuir a medida que se eleva la temperatura de almacenamiento, el diámetro medio de área en la muestra sometida a 45° C disminuye aproximadamente 2 μm .

En la figura 114 se representa el histograma de frecuencias de tamaño de partículas en la distribución en área, para las muestras sometidas a las tres temperaturas. Se observa en la muestra almacenada a 45° C, un aumento del

número de partículas de tamaño aproximado a 5-20 μm , lo cual produce un desplazamiento de la distribución hacia la izquierda.

7.6.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CXXXIII

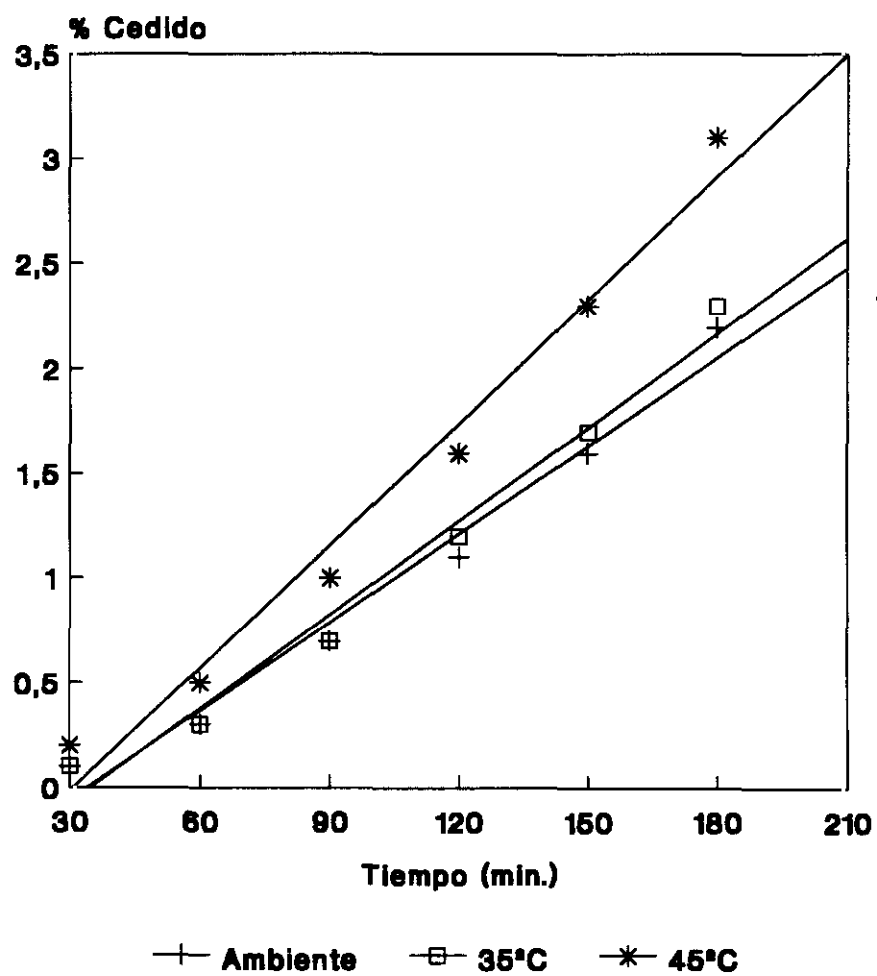
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,2 \pm 0,0
60	0,3 \pm 0,0	0,4 \pm 0,0	0,5 \pm 0,0
90	0,7 \pm 0,1	0,7 \pm 0,0	1,0 \pm 0,0
120	1,1 \pm 0,1	1,2 \pm 0,0	1,6 \pm 0,1
150	1,6 \pm 0,2	1,7 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1
180	2,2 \pm 0,2	2,3 \pm 0,1	3,1 \pm 0,2

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,46	- 0,45	- 0,59
b	0,01	0,01	0,02
r	0,986	0,987	0,989
ORDEN UNO			
a	0,10	0,12	0,16
b	0,02	0,02	0,02
r	0,976	0,979	0,977
HIGUCHI			
a	- 1,56	- 1,60	- 2,11
b	0,26	0,27	0,36
r	0,958	0,960	0,963

FIGURA 115

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza del factor temperatura de almacenamiento, entre las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se realizó para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Las diferencias fueron estadísticamente significativas para todas las variables de estudio, con un nivel de significación $p < 0,01$ para la cesión después de una, dos y tres horas, y con un nivel de significación $p < 0,05$ para la pendiente y la ordenada del ajuste lineal.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se hallaron diferencias significativas en la cesión después de una, dos y tres horas, ni en la ordenada, entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C.

Conclusión parcial

En la tabla CXXXIII se muestran los datos de cesión del ketoprofeno a través de membrana después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, y en su parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La liberación media de ketoprofeno a las tres horas de ensayo, fue aproximadamente del 2 % en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, disminuyendo un 1 % en las muestras sometidas a 45° C. La ecuación de orden cero presentó el mejor ajuste cinético.

En la figura 115 se representa la cesión del ketoprofeno, después de seis meses

de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio. Se observa que al aumentar la temperatura de almacenamiento se incrementa la velocidad de difusión del principio activo.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN VI

- Estabilidad química durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio.
- Los caracteres organolépticos iniciales, se mantienen en el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, a 45° C se observan cambios en el color y en la consistencia a partir del tercer mes de almacenamiento, y también una ligera disminución del pH.
- Se observa una disminución en la consistencia de las muestras almacenadas a temperaturas elevadas.
La velocidad de penetración es semejante a la obtenida en la Formulaci3n IV.
- La extensibilidad es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, a 45° C se detecta un ligero incremento en la extensibilidad de las muestras.
- La fluidez del veh3culo de la formulaci3n permanece inalterado despu3s del almacenamiento a 35° C, por el contrario, a 45° C se observa un aumento de la velocidad de deslizamiento.
- El comportamiento reol3gico corresponde a un gel y se ajusta al modelo matemático de Power Law. La viscosidad aparente no se afecta por la temperatura de almacenamiento de las muestras.
- Se observa una evoluci3n hacia part3culas m3s pequeñas, en funci3n del aumento de la temperatura de almacenamiento.
- La cesi3n a trav3s de membrana del ketoprofeno se ajust3 al modelo cin3tico de orden cero. La velocidad de cesi3n se increment3 en las muestras

sometidas a elevadas temperaturas de almacenamiento.

El ketoprofeno liberado después de una, dos y tres horas de ensayo, así como la velocidad de liberación, son semejantes a los obtenidos en las Formulaciones IV y V.

La ordenada en el origen de la ecuación de orden cero presenta un valor similar al obtenido en la Formulación IV.

7.7 Formulación VII

7.7.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA CXXXIV

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,726	0,728	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,729	0,730	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,727	0,732	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	45	0,710	0,708	2,6	2,6	2,6 (96,3) \pm 0,0
2	21 - 25	0,730	0,729	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,737	0,730	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	45	0,711	0,707	2,6	2,6	2,6 (96,3) \pm 0,0
3	21 - 25	0,744	0,728	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,733	0,730	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	45	0,678	0,704	2,5	2,6	2,5 (92,3) \pm 0,1
4	21 - 25	0,746	0,728	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,757	0,731	2,8	2,7	2,7 (100) \pm 0,1
	45	0,712	0,710	2,6	2,6	2,6 (96,3) \pm 0,0
5	21 - 25	0,753	0,732	2,8	2,7	2,7 (100) \pm 0,1
	35	0,749	0,730	2,8	2,7	2,7 (100) \pm 0,1
	45	0,680	0,678	2,5	2,5	2,5 (92,3) \pm 0,0
6	21 - 25	0,760	0,727	2,8	2,7	2,7 (100) \pm 0,1
	35	0,745	0,728	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	45	0,667	0,673	2,5	2,5	2,5 (92,3) \pm 0,0

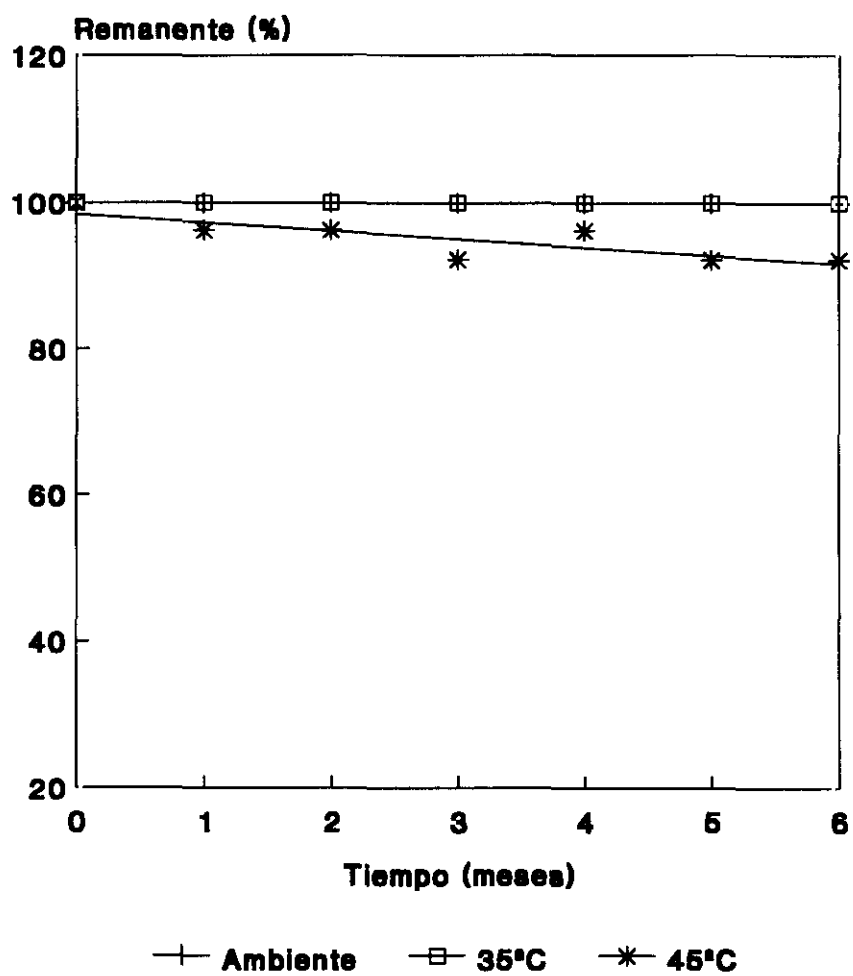
TABLA CXXXV

Ajuste a modelos cinéticos

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	-	-	2,66
	b	-	-	- 0,03 (s = 0,01)
	r	-	-	- 0,816 (p = 0,05)
ORDEN UNO	a	-	-	2,66
	b	-	-	- 0,01 (s = 0,00)
	r	-	-	0,816 (p = 0,05)

FIGURA 116

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla CXXXIV se exponen los datos de la valoración de ketoprofeno durante el almacenamiento a diferentes temperaturas. A temperatura ambiente y a 35° C, el principio activo formulado se mantiene inalterado durante toda la experiencia. A 45° C, a partir del primer mes de almacenamiento se degrada un 4 % de ketoprofeno y a partir del tercer mes la degradación se incrementa hasta un 8 %.

El ajuste a modelos cinéticos del proceso degradativo que tiene lugar a 45° C, se presenta en la tabla CXXXV. El valor de la constante de velocidad de degradación es muy bajo, lo cual indica un proceso de degradación de extrema lentitud.

La representación gráfica de los datos experimentales se expone en la figura 116. A temperatura ambiente y a 35° C, la representación de la experiencia corresponde a una recta horizontal que muestra la estabilidad del principio activo formulado. A 45° C se obtiene una recta de pendiente negativa y con un valor muy bajo - 0,03 meses⁻¹.

7.7.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.7.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA CXXXVI

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color blanco, brillante, homogéna. Cremosa extensible. Evanescence, lavable.	4,6
1	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35		4,5
	45		4,5
2	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35		4,5
	45		4,5
3	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35	Sin cambios	4,5
	45	Menor consistencia	4,5
4	21 - 25	Sin cambios	4,6
	35	Sin cambios	4,5
	45	Menor consistencia	4,5
5	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35	Sin cambios	4,5
	45	Menor consistencia	4,5
6	21 - 25	Sin cambios	4,5
	35	Sin cambios	4,4
	45	Menor consistencia	4,5

Conclusión parcial

La evolución de los caracteres organolépticos y del pH de las formulaciones almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se presenta en la tabla CXXXVI. Los caracteres iniciales de la formulación son satisfactorios desde un criterio galénico y su comportamiento en aplicación es excelente. El aspecto inicial se mantiene durante toda la experiencia a temperatura ambiente y a 35° C. En las muestras sometidas a 45° C, se observa una disminución en la consistencia a partir del tercer mes de almacenamiento.

El pH inicial de la formulación es de 4,6 y se mantiene prácticamente inalterado durante todo el estudio a las diferentes temperaturas.

7.7.2.2 Penetrometría

TABLA CXXXVII

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (25° C)	ALMACENADO A 35° C (28° C)	ALMACENADO A 45° C (28° C)
5	355 ± 1,5	369 ± 0,7	372 ± 1,1
7	355 ± 1,5	369 ± 0,7	372 ± 1,1
10	355 ± 1,5	369 ± 0,7	372 ± 1,1
15	356 ± 1,8	370 ± 1,1	372 ± 1,1
30	356 ± 1,8	370 ± 0,8	373 ± 1,1
60	356 ± 1,9	371 ± 0,8	375 ± 1,6
120	357 ± 1,9	372 ± 0,8	377 ± 1,8

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	353,94	367,16	368,65
b	0,00	0,00	0,00
r	0,923	0,966	0,927
LOGARÍTMICO			
a	353,93	367,15	368,61
b	0,60	0,96	1,57
r	0,923	0,966	0,926

FIGURA 117

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

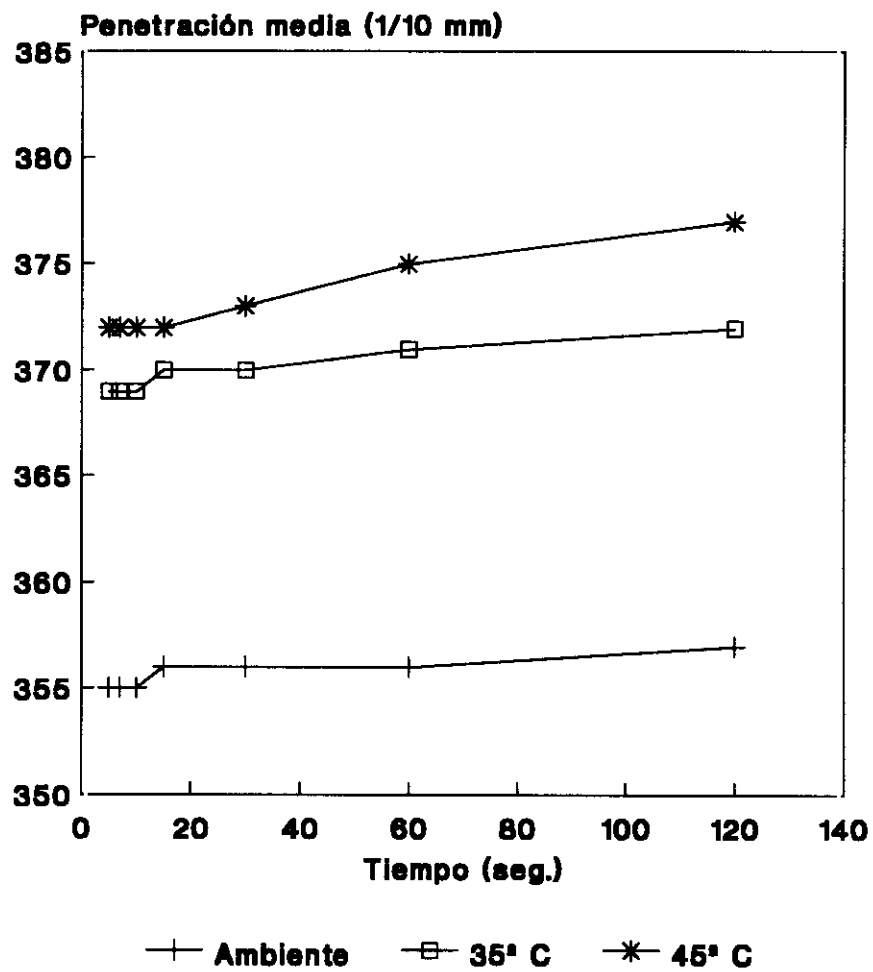


FIGURA 118

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

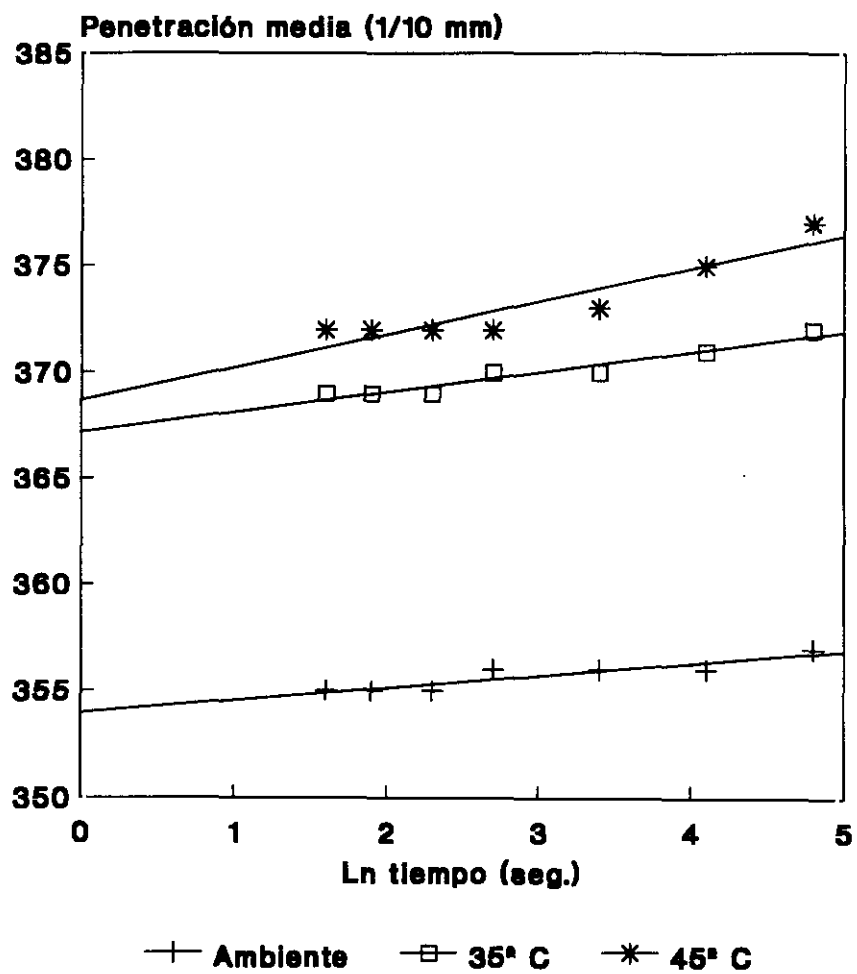


TABLA CXXXVIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (25° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (23° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (17° C)
5	381 ± 1,9	-	-	370 ± 1,9	362 ± 1,6	352 ± 1,1	313 ± 1,9
7	382 ± 2,1	-	-	370 ± 1,9	362 ± 1,8	352 ± 1,0	317 ± 0,8
10	382 ± 2,1	-	-	370 ± 1,9	362 ± 1,8	352 ± 1,0	320 ± 0,7
15	382 ± 1,9	-	-	370 ± 1,6	363 ± 1,3	352 ± 1,3	323 ± 0,8
30	383 ± 1,9	-	-	371 ± 1,5	363 ± 1,1	353 ± 1,5	327 ± 1,1
60	384 ± 1,9	-	-	371 ± 1,9	365 ± 1,5	354 ± 1,6	331 ± 1,5
120	385 ± 1,9	-	-	372 ± 1,8	366 ± 1,9	355 ± 2,1	333 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	379,28	-	-	368,70	359,39	349,92	305,43
b	0,00	-	-	0,00	0,00	0,00	0,02
r	0,978	-	-	0,936	0,957	0,950	0,983
LOGARÍTMICO							
a	379,27	-	-	368,75	359,37	349,91	304,97
b	1,16	-	-	1,40	1,31	0,99	6,20
r	0,978	-	-	0,932	0,956	0,950	0,984

TABLA CXXXIX

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (23° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (17° C)
5	-	-	368 ± 1,1	374 ± 1,4	356 ± 0,8	321 ± 1,3
7	-	-	368 ± 1,1	374 ± 1,4	356 ± 0,8	325 ± 2,3
10	-	-	368 ± 1,1	375 ± 1,6	357 ± 0,5	328 ± 2,1
15	-	-	368 ± 1,1	375 ± 1,6	357 ± 0,5	330 ± 1,8
30	-	-	368 ± 0,8	375 ± 1,6	357 ± 0,5	334 ± 1,4
60	-	-	368 ± 0,8	376 ± 1,6	357 ± 0,8	338 ± 1,3
120	-	-	369 ± 1,1	377 ± 1,1	357 ± 1,1	342 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	-	372,55	-	312,97
b	-	-	-	0,00	-	0,02
r	-	-	-	0,953	-	0,992
LOGARÍTMICO						
a	-	-	-	372,54	-	312,48
b	-	-	-	0,87	-	6,26
r	-	-	-	0,953	-	0,993

TABLA CXL

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (23° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (17° C)
5	-	-	375 ± 1,6	388 ± 2,1	343 ± 0,4	341 ± 0,8
7	-	-	375 ± 1,6	388 ± 1,9	345 ± 0,0	344 ± 0,8
10	-	-	375 ± 1,9	388 ± 1,9	347 ± 0,4	346 ± 0,8
15	-	-	375 ± 1,9	388 ± 2,2	348 ± 0,4	349 ± 0,5
30	-	-	376 ± 1,8	389 ± 1,9	351 ± 0,4	352 ± 0,7
60	-	-	376 ± 1,8	390 ± 1,9	354 ± 0,4	355 ± 1,3
120	-	-	377 ± 1,5	391 ± 1,5	357 ± 0,0	358 ± 2,2

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	373,70	385,92	336,80	334,14
b	-	-	0,00	0,00	0,01	0,01
r	-	-	0,936	0,950	0,998	0,991
LOGARÍTMICO						
a	-	-	373,69	385,91	336,57	333,83
b	-	-	0,63	0,99	4,27	5,19
r	-	-	0,936	0,950	0,998	0,992

FIGURA 119

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

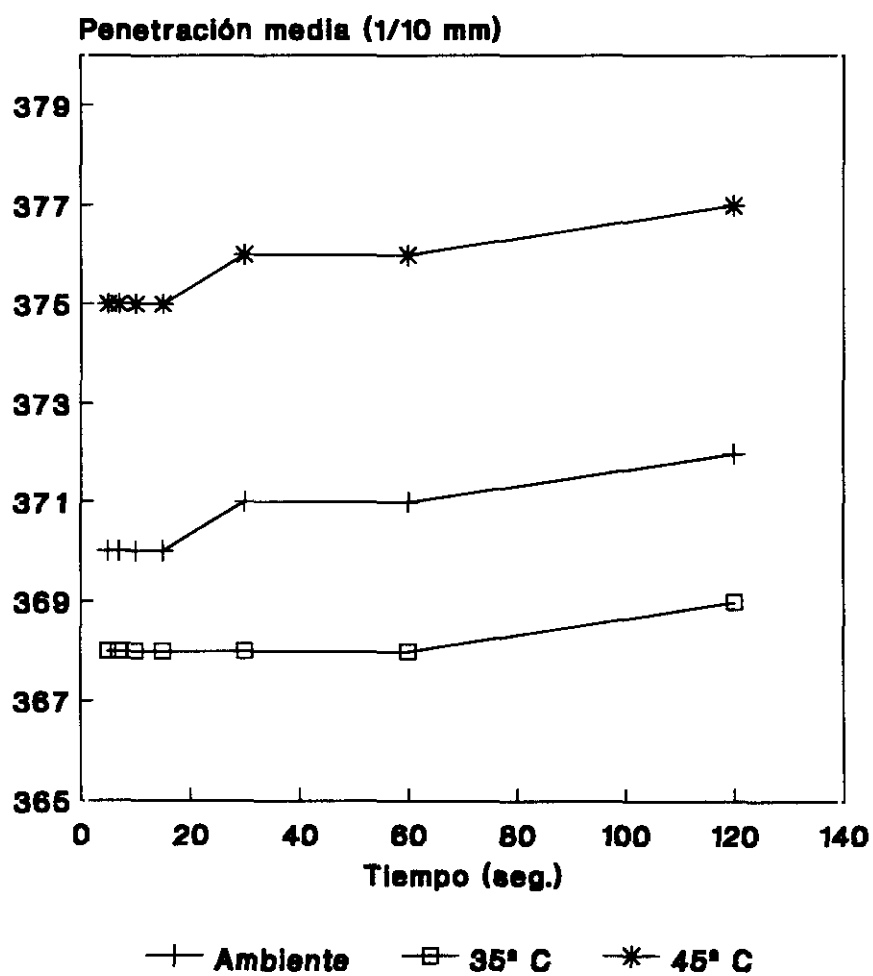


FIGURA 120

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

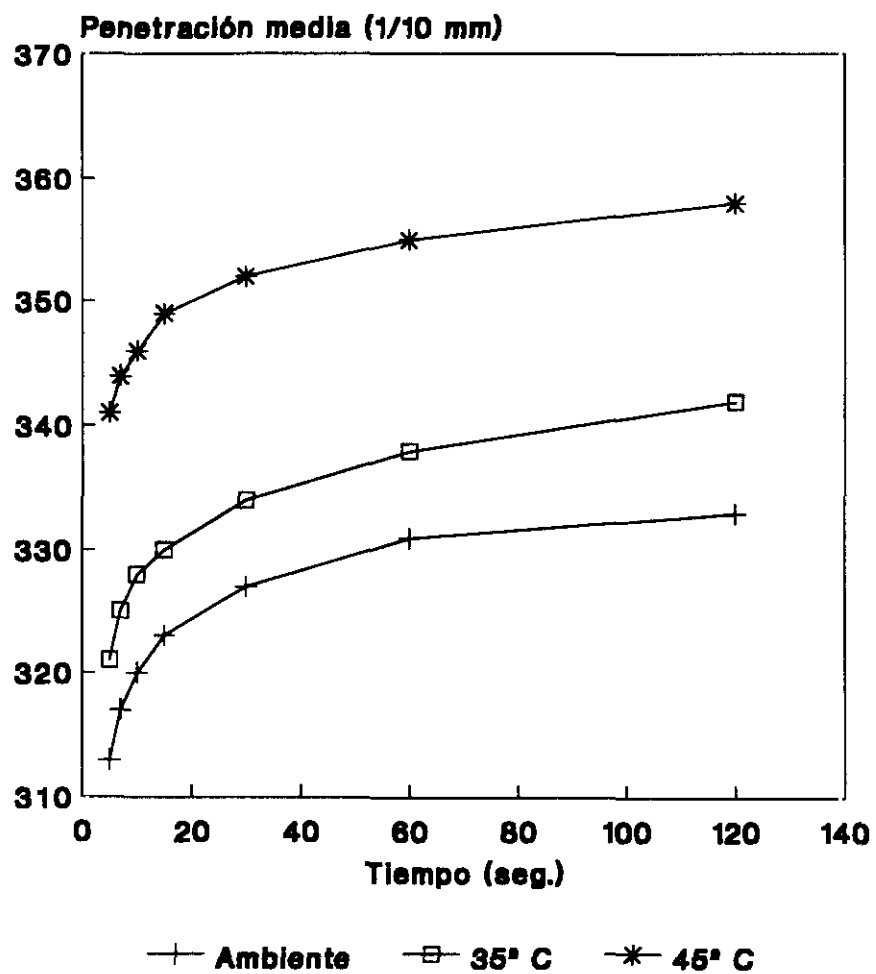
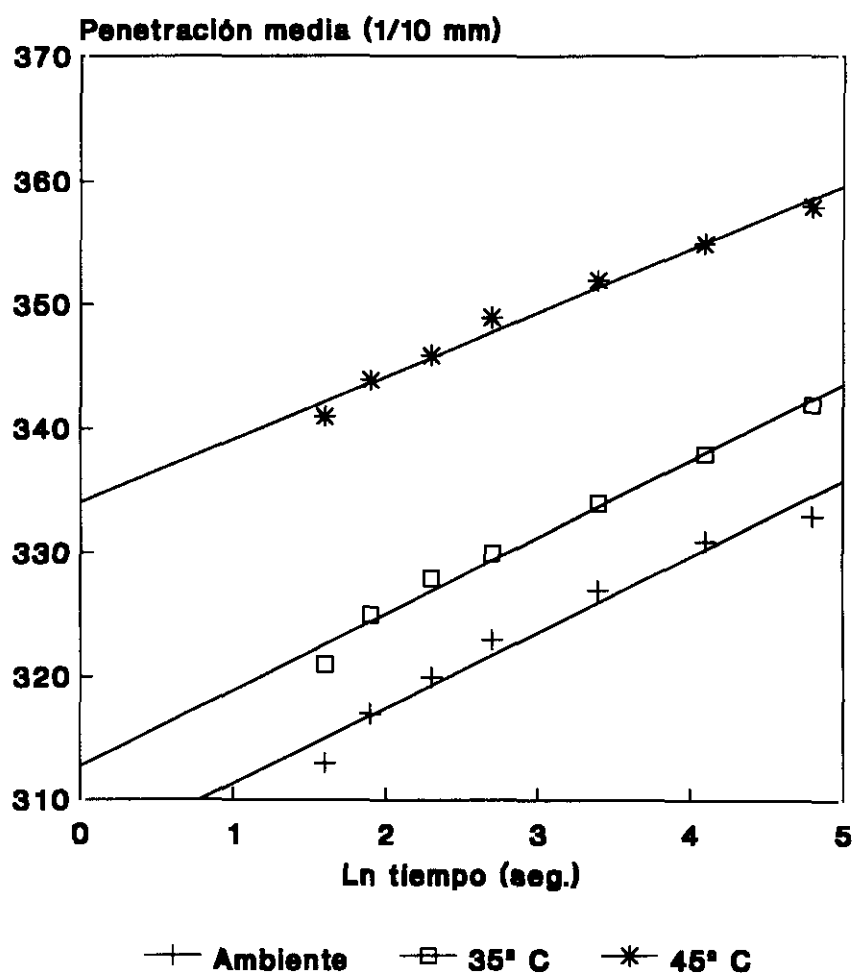


FIGURA 121

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza se realizó sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indican diferencias altamente significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se expone:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

Durante el almacenamiento a temperatura ambiente, en todas las variables de estudio se presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé, la pendiente del ajuste logarítmico no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y después del almacenamiento durante tres, cuatro y cinco meses.

A 35° C, todas las variables cuantitativas presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento.

A 45° C, la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, presentó diferencias significativas ($p < 0,01$), aplicada la prueba de Scheffé no se encontraron diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento. La pendiente del ajuste logarítmico también presentó diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento a esta temperatura, aplicada la prueba de Scheffé no se encontraron diferencias significativas entre el tercer y cuarto mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el almacenamiento durante tres meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se observaron diferencias significativas para todas las variables ($p < 0,01$) excepto para la pendiente del ajuste logarítmico. Aplicando la prueba de Scheffé, se observó que la penetración a los cinco segundos no presentaba diferencias significativas entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C.

En el almacenamiento durante seis meses bajo las diferentes temperaturas de estudio, se apreciaron diferencias significativas para las variables de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos ($p < 0,01$) y para la pendiente del ajuste logarítmico ($p < 0,05$). Según la prueba de Scheffé, no existen diferencias significativas entre los valores de la pendiente en las muestras situadas a temperatura ambiente y a 35° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas para la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos ($p < 0,01$).

Prueba de la t de Student

Este estadístico se realizó para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno.

Las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para los parámetros de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos.

Conclusión parcial

En la tabla CXXXVII se exponen las medidas penetrométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación VII a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, en la parte inferior se indican los resultados del ajuste a ecuaciones. Se observa una disminución en la consistencia del vehículo almacenado a elevadas temperaturas.

En las figuras 117 y 118 se representan gráficamente los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación y su ajuste logarítmico. A temperatura ambiente y a 35° C, se observa que el comportamiento penetrométrico se mantiene con la obtención de gráficas paralelas. A 45° C, se refleja un cambio en el comportamiento penetrométrico, con un incremento de la velocidad de penetración a esta temperatura .

En la tabla CXXXVIII se exponen los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente y en su parte inferior se exponen los resultados de las ecuaciones de ajuste. Se observa que la formulación posee una baja consistencia y no ofrece resistencia a la penetración del cono, la penetración a los cinco segundos es similar a la obtenida a los dos minutos de ensayo, excepto a los seis meses de almacenamiento debido a la baja temperatura de ensayo que da lugar a muestras más consistentes.

En las tablas CXXXIX y CXL se exponen los datos experimentales obtenidos durante el almacenamiento a 35° C y 45° C. Se observa que la formulación disminuye su consistencia a elevadas temperaturas de almacenamiento y no ofrece resistencia a la penetración del cono, con valores penetrométricos muy próximos entre los cinco segundos y los dos minutos de ensayo. En el sexto mes de almacenamiento la temperatura de ensayo es baja, lo cual hace que las muestras presenten mayor consistencia.

Las figuras 119 y 120 representan los datos penetrométricos obtenidos a los tres y seis meses bajo las diferentes temperaturas de estudio. En la figura 121 se representa el ajuste logarítmico de los datos experimentales obtenidos a los seis meses de almacenamiento. En el tercer mes de almacenamiento se observa que la representación gráfica de la penetración es prácticamente una recta horizontal a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, lo cual refleja la baja consistencia de las muestras. En el sexto mes de almacenamiento, se observa que el comportamiento penetrométrico se mantiene con la obtención de gráficas prácticamente paralelas y una disminución de la consistencia que está en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

7.7.2.3 Extensometría

TABLA CXLI

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (26° C)	ALMACENADO A 35° C (29° C)	ALMACENADO A 45° C (27° C)
28 (P)	176 ± 0	188 ± 12	203 ± 5
50 + P	380 ± 27	397 ± 21	433 ± 18
100 + P	552 ± 42	564 ± 28	615 ± 15
200 + P	775 ± 54	779 ± 38	881 ± 18
300 + P	985 ± 72	978 ± 36	1109 ± 24

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	17,82	21,13	21,03
b	0,70	0,67	0,69
r	0,999	0,998	0,999
LINEAL			
a	160,47	179,63	183,66
b	2,62	2,54	2,94
r	0,990	0,988	0,990

FIGURA 122

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

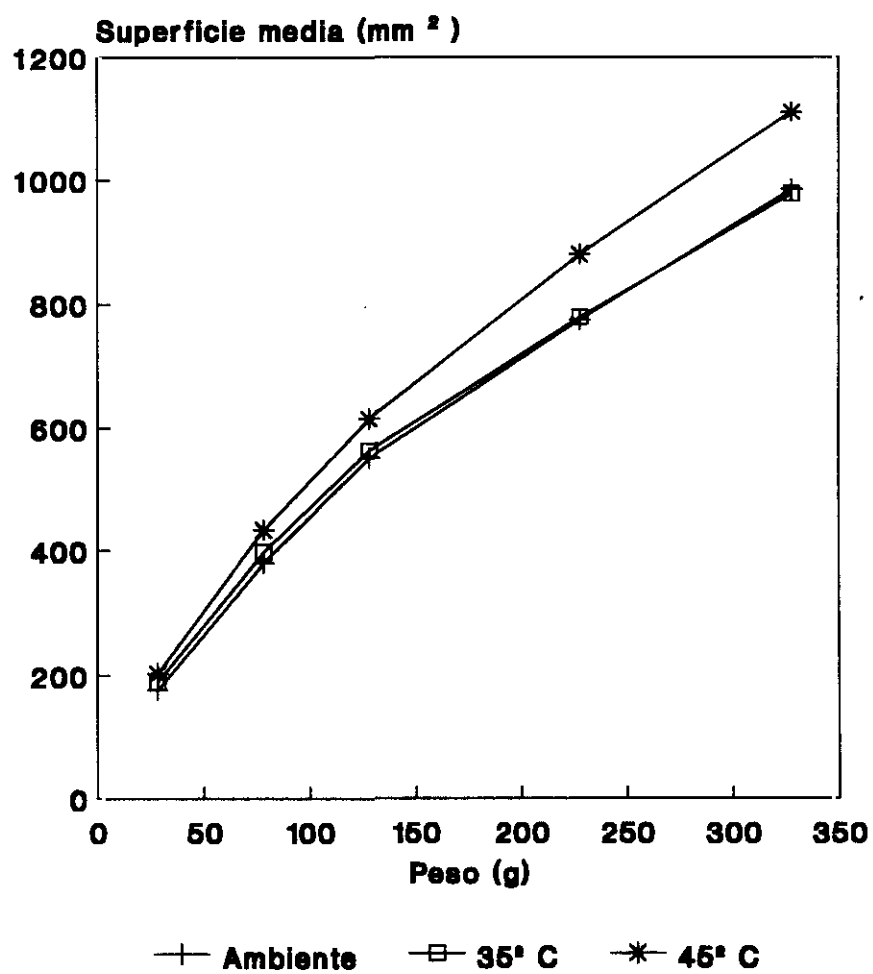


TABLA CXLII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (25° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (26°C)	MES 4 (18° C)	MES 5 (16° C)	MES 6 (13° C)
28 (P)	268 ± 10	-	-	286 ± 16	206 ± 11	201 ± 0	186 ± 21
50 + P	551 ± 14	-	-	576 ± 23	445 ± 16	430 ± 29	391 ± 37
100+ P	744 ± 13	-	-	809 ± 27	607 ± 19	590 ± 55	543 ± 44
200 + P	1006 ± 31	-	-	1086 ± 26	845 ± 22	825 ± 66	761 ± 72
300 + P	1288 ± 31	-	-	1379 ± 67	1052 ± 50	1026 ± 109	948 ± 107

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	34,20	-	-	35,58	23,97	23,21	21,45
b	0,63	-	-	0,63	0,66	0,66	0,66
r	0,998	-	-	0,998	0,998	0,998	0,999
LINEAL							
a	259,72	-	-	275,19	202,23	195,46	177,90
b	3,24	-	-	3,50	2,71	2,65	2,46
r	0,988	-	-	0,988	0,987	0,987	0,988

TABLA CXLIII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (26°C)	MES 4 (18° C)	MES 5 (15° C)	MES 6 (14° C)
28 (P)	-	-	289 ± 13	224 ± 5	201 ± 0	188 ± 8
50 + P	-	-	572 ± 0	448 ± 8	415 ± 0	404 ± 27
100 + P	-	-	799 ± 11	615 ± 0	572 ± 0	568 ± 22
200 + P	-	-	1075 ± 20	855 ± 0	824 ± 11	799 ± 27
300 + P	-	-	1320 ± 22	1069 ± 13	1023 ± 12	1000 ± 25

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	38,21	27,85	22,67	20,49
b	-	-	0,62	0,63	0,66	0,68
r	-	-	0,998	0,999	0,999	0,998
LINEAL						
a	-	-	287,60	211,86	184,73	178,03
b	-	-	3,31	2,73	2,67	2,62
r	-	-	0,984	0,989	0,990	0,988

TABLA CXLIV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (26°C)	MES 4 (19° C)	MES 5 (16° C)	MES 6 (15° C)
28 (P)	-	-	353 ± 15	224 ± 14	260 ± 13	251 ± 15
50 + P	-	-	669 ± 20	456 ± 8	507 ± 36	491 ± 27
100 + P	-	-	913 ± 29	620 ± 9	721 ± 32	665 ± 25
200 + P	-	-	1213 ± 41	850 ± 28	984 ± 50	924 ± 36
300 + P	-	-	1521 ± 102	1057 ± 32	1220 ± 75	1140 ± 53

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	50,49	28,69	32,53	33,28
b	-	-	0,59	0,63	0,63	0,61
r	-	-	0,999	0,998	0,999	0,999
LINEAL						
a	-	-	343,88	219,31	247,59	240,75
b	-	-	3,74	2,67	3,11	2,87
r	-	-	0,987	0,987	0,987	0,988

FIGURA 123

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

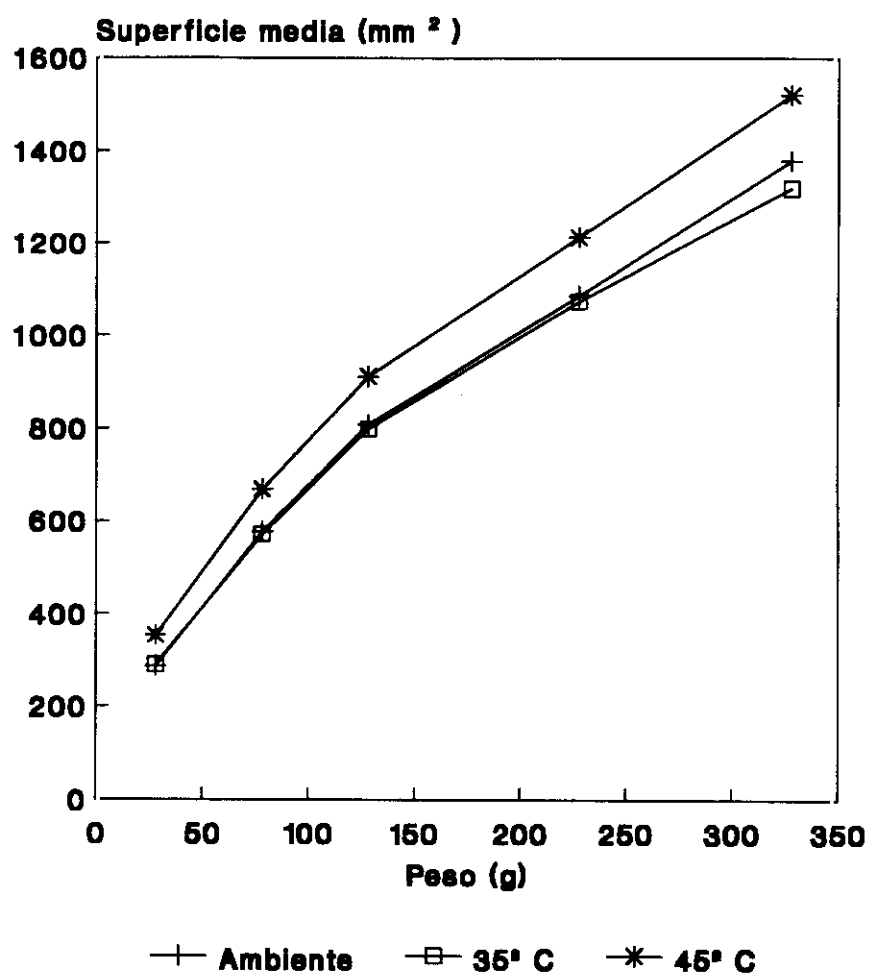
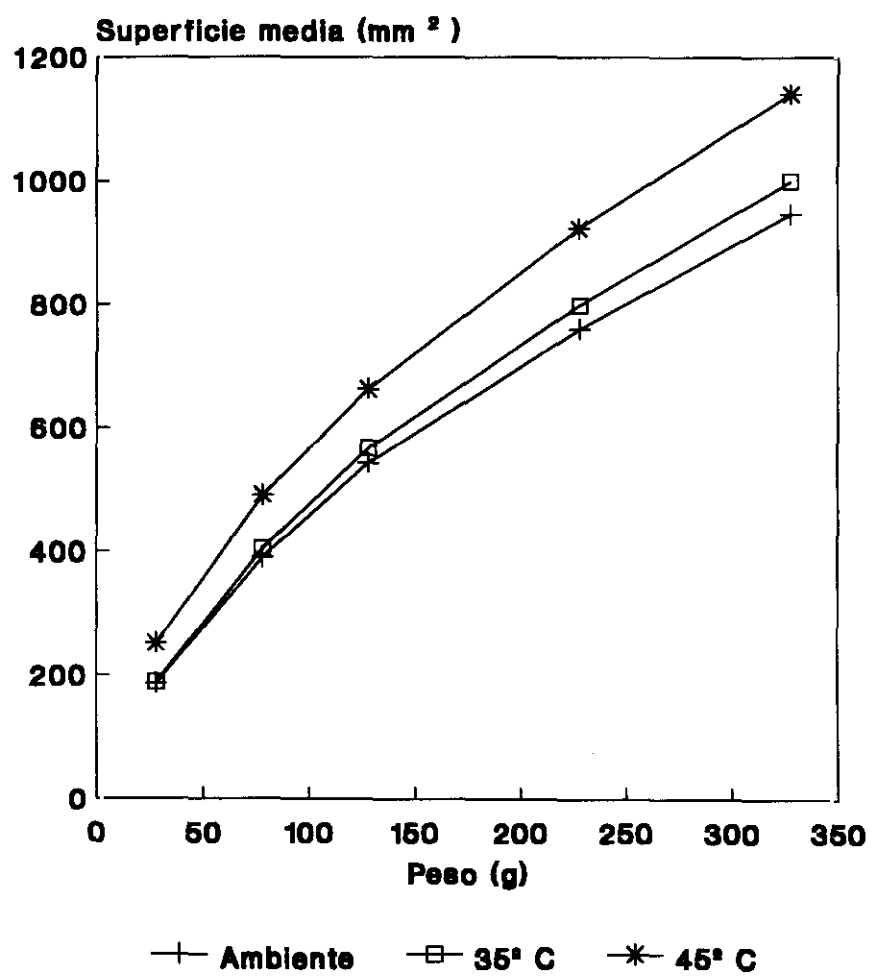


FIGURA 124

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza de dos factores, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores afectaron significativamente ($p < 0,01$) a todas las variables de estudio y su interacción también fue significativa.

Debido a la interacción significativa que se produce entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, como a continuación se expone:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en todas las variables durante el almacenamiento. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g de peso, el índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre el valor inicial y en el tercer mes, ni entre el cuarto, quinto y

sexto mes de almacenamiento. La ordenada no fue significativamente diferente entre su valor inicial y en el tercer mes, ni entre el cuarto y quinto mes, ni entre el quinto y sexto mes de almacenamiento.

A 35° C, también se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento para todas las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie con 100 g y 300 g de peso y la ordenada, no presentaron diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento. El índice de extensibilidad y la pendiente, no fueron significativamente diferentes entre el cuarto y quinto mes, ni entre el quinto y sexto mes.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el valor de todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, las variables no mostraron diferencias significativas entre el cuarto, quinto y sexto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, se encontraron diferencias significativas en todas las variables de estudio, para un nivel de significación de $p < 0,01$. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y 300 g, el índice de extensibilidad y el valor de la ordenada, no presentaron diferencias significativas entre las muestras situadas a temperatura ambiente y 35° C. La pendiente fue significativamente diferente entre las muestras a 35° C y 45° C.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias también resultaron significativas para un nivel de significación $p < 0,01$, en la superficie obtenida con 100 g y 300 g, índice de extensibilidad y ordenada; aplicada la prueba de Scheffé, los valores obtenidos a temperatura ambiente y 35° C no fueron significativamente diferentes. La pendiente presentó diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,05$, aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, solamente se encontraron diferencias significativas entre la

temperatura ambiente y 45° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Las diferencias fueron significativas, para un nivel de significación $p < 0,05$, en la superficie con 100 g y la ordenada, y para un nivel de significación $p < 0,01$ en el valor del índice de extensibilidad, superficie con 300 g de peso y la pendiente. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie con 100 g de peso y la ordenada solamente fueron significativamente diferentes entre la temperatura ambiente y 45° C. El índice de extensibilidad, la superficie con 300 g de peso y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre las muestras a temperatura ambiente y 35° C.

Prueba de la t de Student

Este estadístico se realiza para evaluar la posible diferencia entre las variables de extensibilidad del vehículo y de la formulación tópica con ketoprofeno.

Las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas para las variables superficie con 100 g ($p < 0,001$), índice de extensibilidad ($p < 0,001$), superficie con 300 g ($p < 0,001$), ordenada ($p < 0,001$) y pendiente ($p < 0,01$).

Conclusión parcial

Los medidas extensométricas obtenidas en el vehículo de la Formulación VII, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se presentan en la tabla CXLI y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal. El índice de extensibilidad es similar a temperatura ambiente y 35° C, incrementándose su valor aproximadamente en 100 mm² a 45° C.

En la figura 122 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de estudio. La extensibilidad es similar a temperatura ambiente y a 35° C, mientras que a 45° C se observa un aumento en este parámetro.

En las tablas CXLII, CXLIII y CXLIV se presentan los datos experimentales obtenidos a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se muestran los resultados del ajuste potencial y lineal. El índice de extensibilidad se encontró aproximadamente entre 1000 mm² y 700 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, esta variabilidad se justifica por la disminución en la temperatura de ensayo; a 45° C, el índice de extensibilidad se halló aproximadamente entre 800 mm² y 1200 mm².

En las figuras 123 y 124 se realiza la representación de los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento, a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. La extensibilidad es muy similar a temperatura ambiente y a 35° C, mientras que a 45° C se observa un ligero aumento en la extensibilidad de la formulación, conservándose el comportamiento extensométrico.

7.7.2.4 Deslizometría

TABLA CXLV

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (27° C)				Ángulo 30° (29° C)				Ángulo 40° (29° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	1 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	4 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	7 ± 0	4 ± 0	-	3 ± 0	-	-	3 ± 0	-	-	-
4	-	-	11 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	15 ± 1	7 ± 0	-	7 ± 1	-	-	6 ± 0	-	-	-
6	-	-	19 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	24 ± 1	10 ± 0	-	12 ± 1	-	-	11 ± 1	-	-	-
8	-	-	28 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	33 ± 1	13 ± 1	-	18 ± 2	-	-	19 ± 2	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-4,39	- 0,50	-	-5,00	-	-	-6,15	-	-	-
b	-	-	4,03	1,50	-	2,50	-	-	2,65	-	-	-
r	-	-	0,997	1,000	-	0,996	-	-	0,978	-	-	-

TABLA CXLVI

Medidas deslízométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (26° C)				Ángulo 30° (26° C)				Ángulo 40° (27° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	1 ± 0	-	2 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	3 ± 0	-	6 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	7 ± 0	4 ± 0	11 ± 2	3 ± 0	-	-	2 ± 0	-	-	-
4	-	-	10 ± 0	-	17 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	14 ± 0	7 ± 0	24 ± 0	7 ± 1	-	-	5 ± 0	-	-	-
6	-	-	18 ± 0	-	31 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	23 ± 1	10 ± 1	39 ± 3	11 ± 1	-	-	8 ± 0	-	-	-
8	-	-	28 ± 1	-	49 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	33 ± 1	13 ± 1	59 ± 2	18 ± 1	-	-	12 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-5,03	-0,50	-9,14	-4,95	-	-	-3,15	-	-	-
b	-	-	4,05	1,50	7,12	2,45	-	-	1,65	-	-	-
r	-	-	0,994	1,000	0,991	0,989	-	-	0,997	-	-	-

TABLA CXLVII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (27° C)				Ángulo 30° (27° C)				Ángulo 40° (27° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	4 ± 1	2 ± 0	1 ± 0	-	2 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	14 ± 2	7 ± 0	3 ± 1	-	4 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
3	27 ± 2	12 ± 1	4 ± 1	-	7 ± 1	2 ± 0	-	-	2 ± 0	-	-	-
4	42 ± 2	18 ± 1	6 ± 1	-	10 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
5	57 ± 1	25 ± 1	9 ± 1	-	14 ± 1	5 ± 0	-	-	4 ± 0	-	-	-
6	75 ± 2	32 ± 2	11 ± 1	-	19 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
7	95 ± 2	40 ± 2	14 ± 1	-	25 ± 1	7 ± 1	-	-	7 ± 1	-	-	-
8	116 ± 2	48 ± 2	16 ± 2	-	30 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
9	138 ± 2	57 ± 2	19 ± 2	-	37 ± 1	11 ± 1	-	-	11 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-21,14	-7,07	-2,11	-	-5,47	-2,45	-	-	-3,00	-	-	-
b	16,85	6,92	2,27	-	4,38	1,45	-	-	1,50	-	-	-
r	0,993	0,992	0,995	-	0,986	0,992	-	-	0,989	-	-	-

FIGURA 125

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

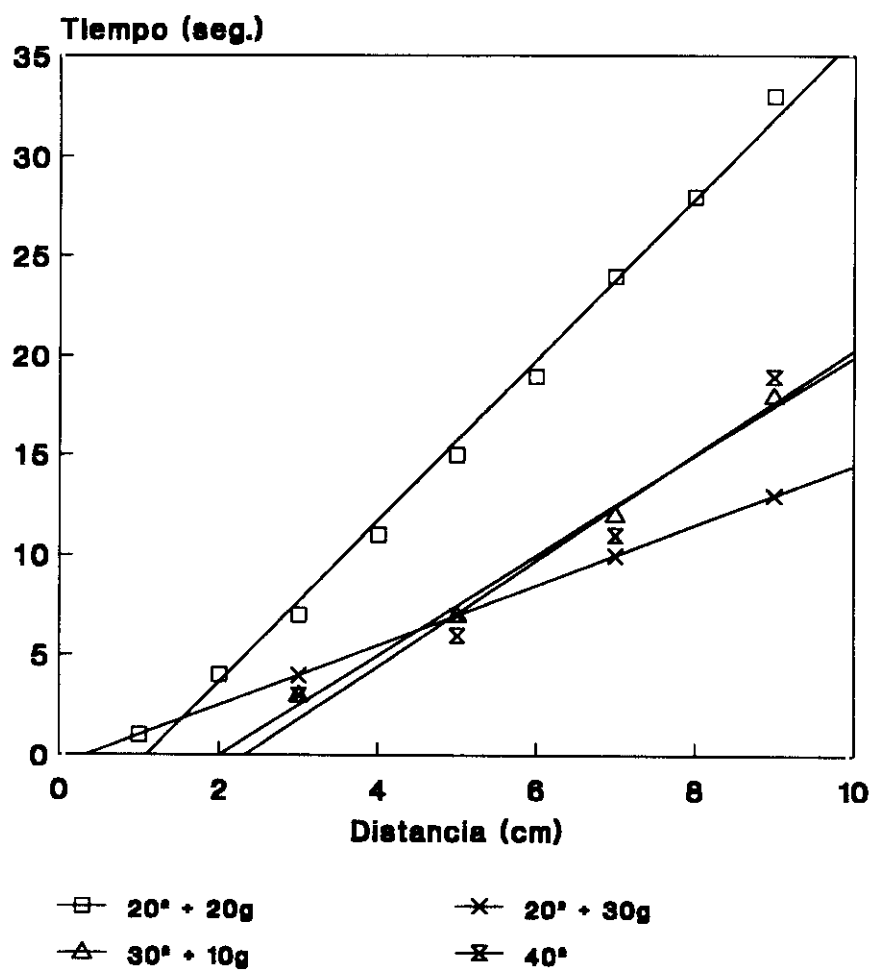


FIGURA 126

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

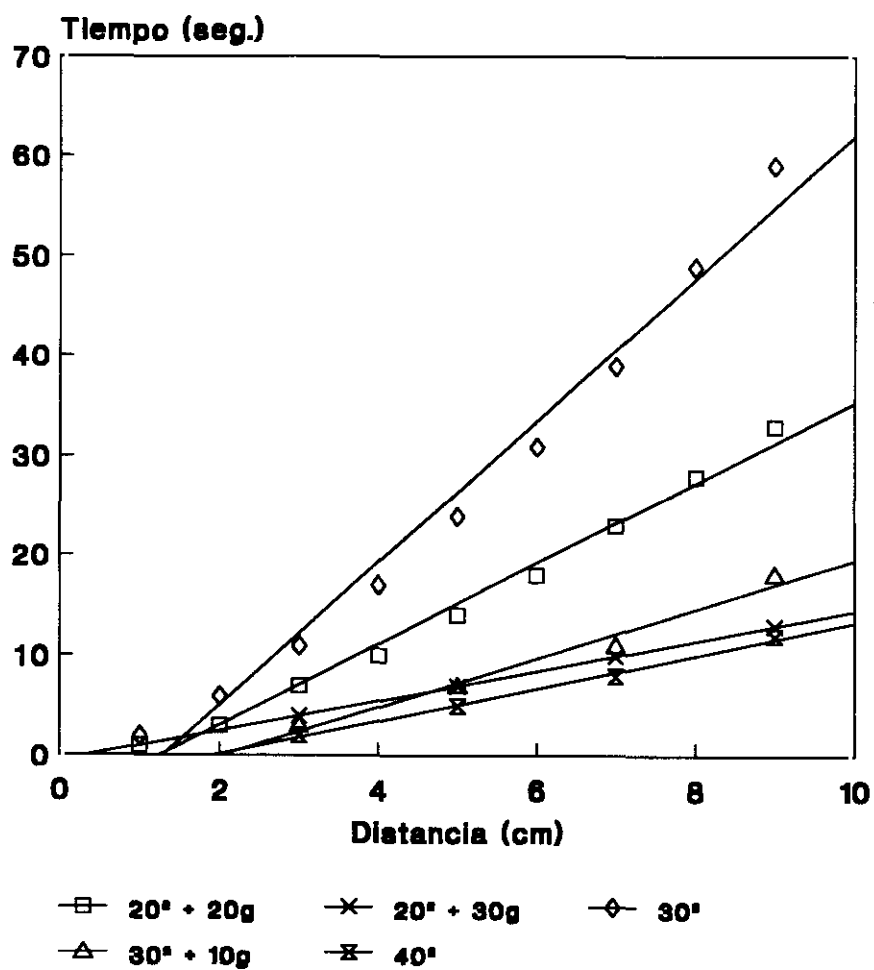
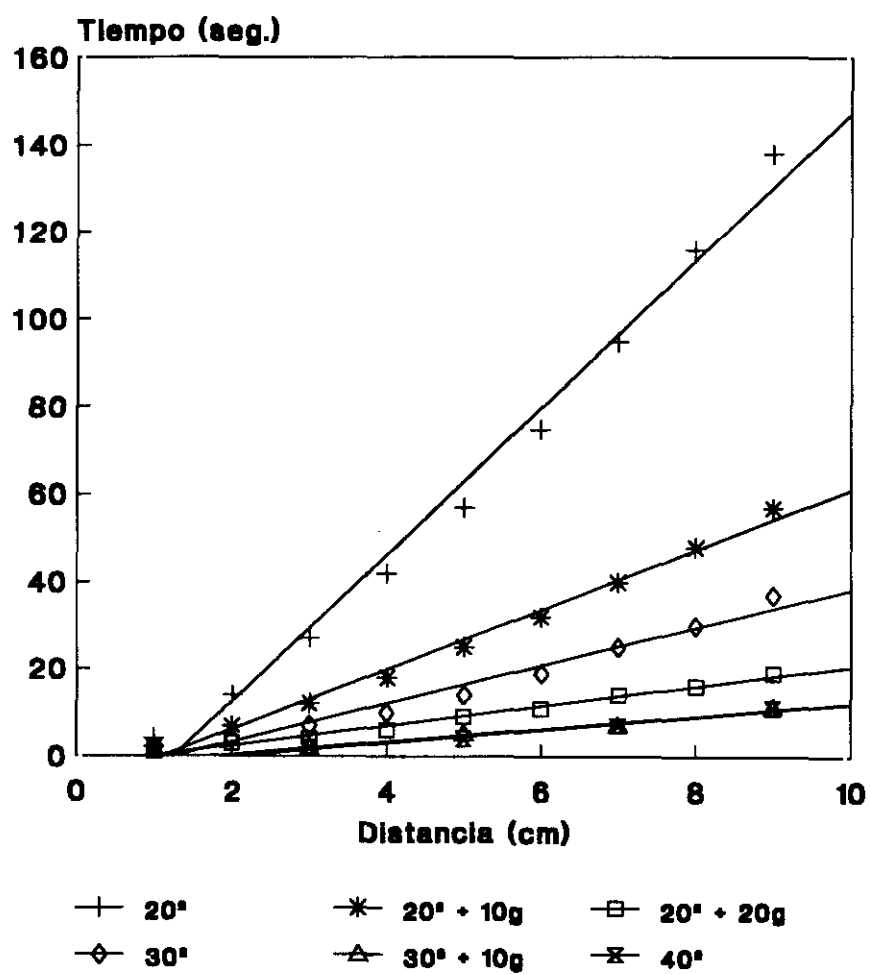


FIGURA 127

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

El deslizamiento a tiempo inicial, comienza con un ángulo de 20° y sobrecarga de 20 g. El deslizamiento a 30° se inicia con una sobrecarga de 10 g. En la tabla CXLV se presentan los datos obtenidos con un ángulo de 20° y pesos de 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° y peso de 10 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga. En la parte inferior de esta tabla se muestran los resultados del ajuste lineal.

El vehículo almacenado durante un mes a 35° C, inicia el deslizamiento con un ángulo de 20° y peso adicional de 20 g. En la tabla CXLVI se exponen los datos obtenidos con un ángulo de 20° y pesos de 20 g y 30 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga adicional.

En la tabla CXLVII se agrupan los datos deslizométricos obtenidos en el vehículo almacenado durante un mes a 45° C, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g y 20 g, con un ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga adicional.

Se observa dificultad en el deslizamiento a tiempo inicial y a 35° C, mientras que a 45° C no es necesario aplicar sobrecarga adicional para comenzar el ensayo con ángulos de 20° y 30° .

En las figuras 125, 126 y 127 se realiza la representación gráfica de los datos experimentales obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35° C y 45° C. Se observa un cambio en el comportamiento deslizométrico con un aumento en la fluidez del vehículo almacenado a 35° C y 45° C.

7.7.2.5 Viscosimetría

TABLA CXLVIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	64,3 ± 4,6	1270 ± 85,6	1270 ± 85,6	100
100,0	79,6 ± 4,4	787,9 ± 39,6	1576 ± 79,2	200
120,0	80,5 ± 3,5	660,8 ± 28,1	1586 ± 67,1	240
150,0	82,2 ± 3,8	542,4 ± 22,5	1627 ± 67,7	300
200,0	87,2 ± 3,7	430,9 ± 16,7	1724 ± 67,0	400
225,0	89,4 ± 3,6	392,7 ± 14,4	1767 ± 64,8	450
250,0	91,4 ± 4,3	361,4 ± 15,5	1807 ± 77,4	500
225,0	86,4 ± 4,4	380,2 ± 17,3	1711 ± 77,9	450
200,0	81,4 ± 4,2	402,4 ± 19,0	1610 ± 76,6	400
150,0	71,3 ± 3,3	468,2 ± 21,3	1405 ± 64,1	300
120,0	64,5 ± 3,2	531,8 ± 23,9	1276 ± 57,5	240
100,0	59,6 ± 3,2	590,6 ± 28,3	1181 ± 56,6	200
50,0	43,9 ± 2,6	868,8 ± 49,5	868,8 ± 49,5	100

FIGURA 128

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

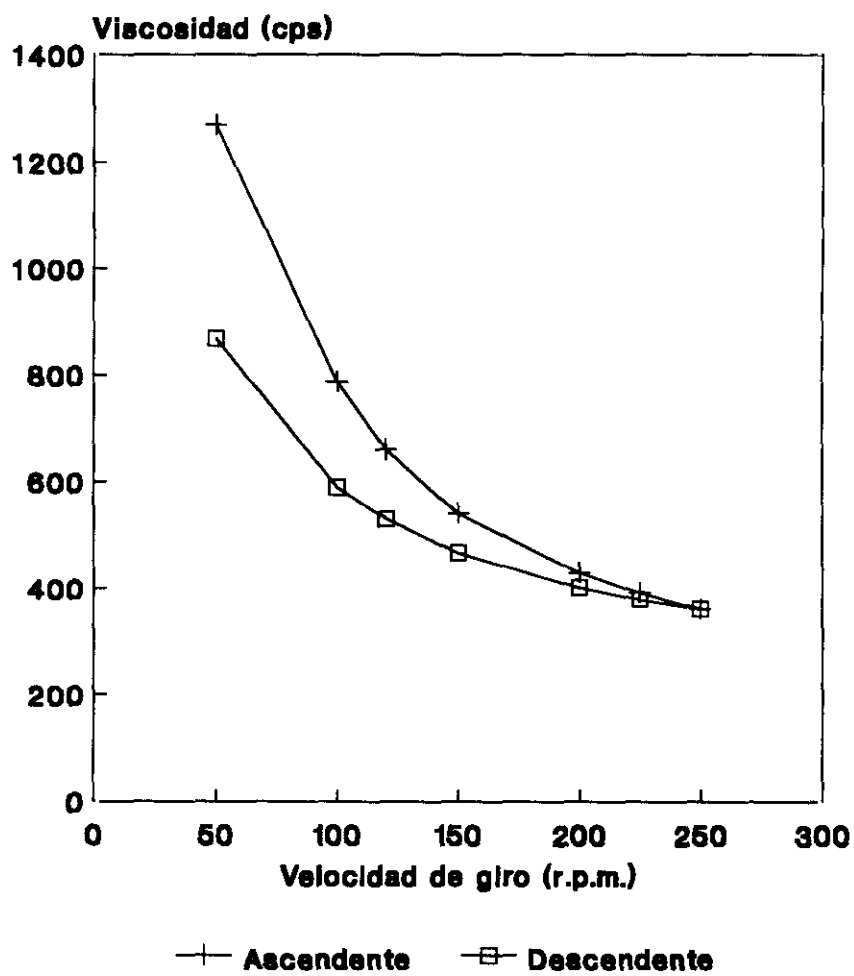


TABLA CXLIX

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	56,9 ± 5,9	1113 ± 117,5	1113 ± 117,5	100
100,0	73,6 ± 7,8	722,1 ± 77,2	1444 ± 154,6	200
120,0	76,5 ± 6,9	623,7 ± 57,7	1497 ± 138,2	240
150,0	78,5 ± 8,1	514,7 ± 53,2	1544 ± 159,4	300
200,0	83,4 ± 8,4	409,7 ± 41,2	1639 ± 164,4	400
225,0	84,9 ± 9,0	370,6 ± 39,2	1668 ± 176,5	450
250,0	86,3 ± 9,1	339,5 ± 35,5	1697 ± 177,6	500
225,0	82,0 ± 8,6	358,3 ± 37,5	1612 ± 168,8	450
200,0	77,8 ± 8,0	382,8 ± 39,2	1531 ± 157,0	400
150,0	70,2 ± 7,5	459,1 ± 49,1	1377 ± 146,9	300
120,0	65,1 ± 7,0	533,7 ± 56,9	1281 ± 136,6	240
100,0	60,3 ± 6,0	592,6 ± 58,6	1185 ± 117,3	200
50,0	38,7 ± 3,8	760,5 ± 74,7	760,5 ± 74,7	100

TABLA CL

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	45,9 ± 0,2	903,0 ± 4,7	903,0 ± 4,7	100
100,0	53,9 ± 0,7	529,5 ± 7,4	1059 ± 15,1	200
120,0	55,3 ± 0,5	453,8 ± 5,4	1089 ± 12,8	240
150,0	58,1 ± 0,1	381,9 ± 2,9	1146 ± 8,7	300
200,0	61,3 ± 0,1	302,1 ± 1,5	1208 ± 6,5	400
225,0	62,6 ± 0,5	273,7 ± 2,1	1232 ± 10,0	450
250,0	63,2 ± 0,5	249,2 ± 1,8	1246 ± 9,3	500
225,0	59,8 ± 0,9	261,8 ± 3,7	1178 ± 17,2	450
200,0	55,2 ± 0,9	272,1 ± 4,2	1088 ± 16,6	400
150,0	49,5 ± 0,6	322,8 ± 3,0	968,5 ± 9,0	300
120,0	45,0 ± 0,2	369,3 ± 2,3	886,4 ± 5,6	240
100,0	42,3 ± 0,3	417,2 ± 3,2	834,5 ± 6,4	200
50,0	31,2 ± 0,7	613,1 ± 14,8	613,1 ± 14,8	100

TABLA CLI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	33,2 ± 0,5	654,3 ± 8,9	654,3 ± 8,9	100
100,0	39,9 ± 0,4	391,5 ± 4,0	783,1 ± 8,1	200
120,0	40,5 ± 0,4	333,5 ± 2,5	800,4 ± 6,0	240
150,0	42,8 ± 0,4	280,3 ± 2,3	841,1 ± 6,9	300
200,0	46,8 ± 0,1	230,6 ± 1,8	922,4 ± 7,3	400
225,0	47,7 ± 0,3	208,7 ± 1,7	939,2 ± 7,9	450
250,0	48,7 ± 0,3	191,5 ± 1,2	957,6 ± 6,1	500
225,0	46,5 ± 0,6	202,2 ± 2,1	909,8 ± 9,8	450
200,0	43,9 ± 2,9	207,3 ± 6,9	829,1 ± 27,9	400
150,0	38,8 ± 0,1	255,3 ± 2,7	765,9 ± 8,0	300
120,0	35,3 ± 0,5	287,8 ± 3,0	690,8 ± 7,1	240
100,0	32,2 ± 0,1	316,9 ± 2,8	633,7 ± 5,6	200
50,0	23,4 ± 0,1	461,1 ± 3,0	461,1 ± 3,0	100

FIGURA 129

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

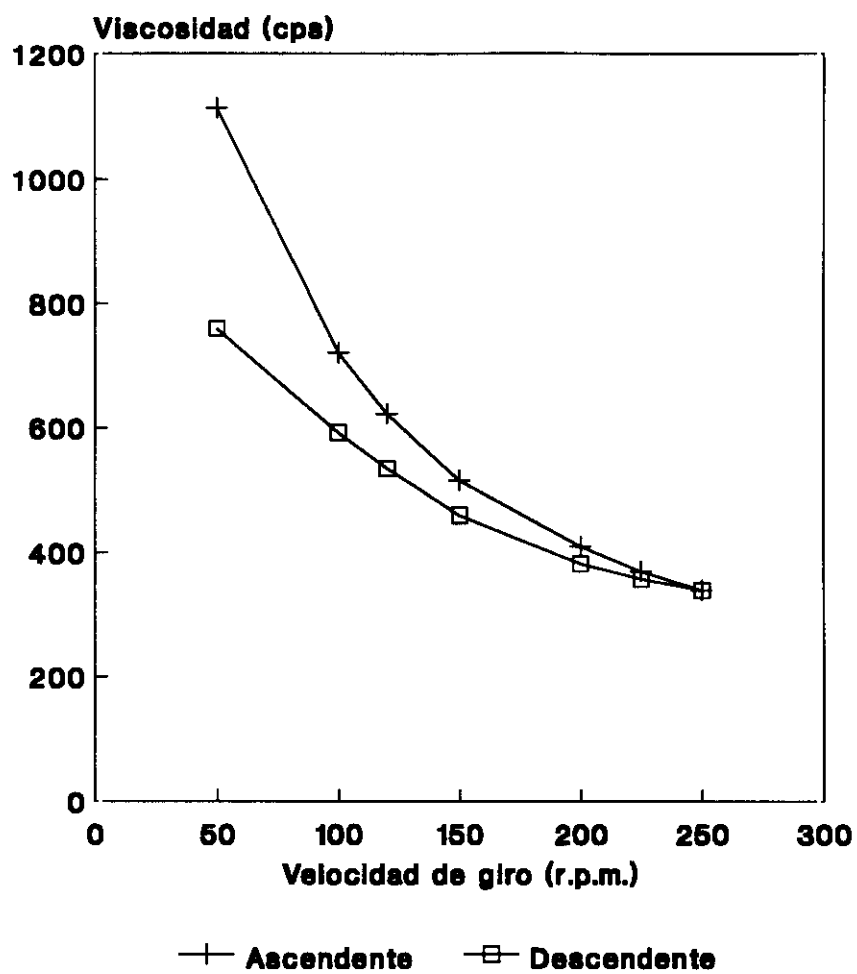


FIGURA 130

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35°C .

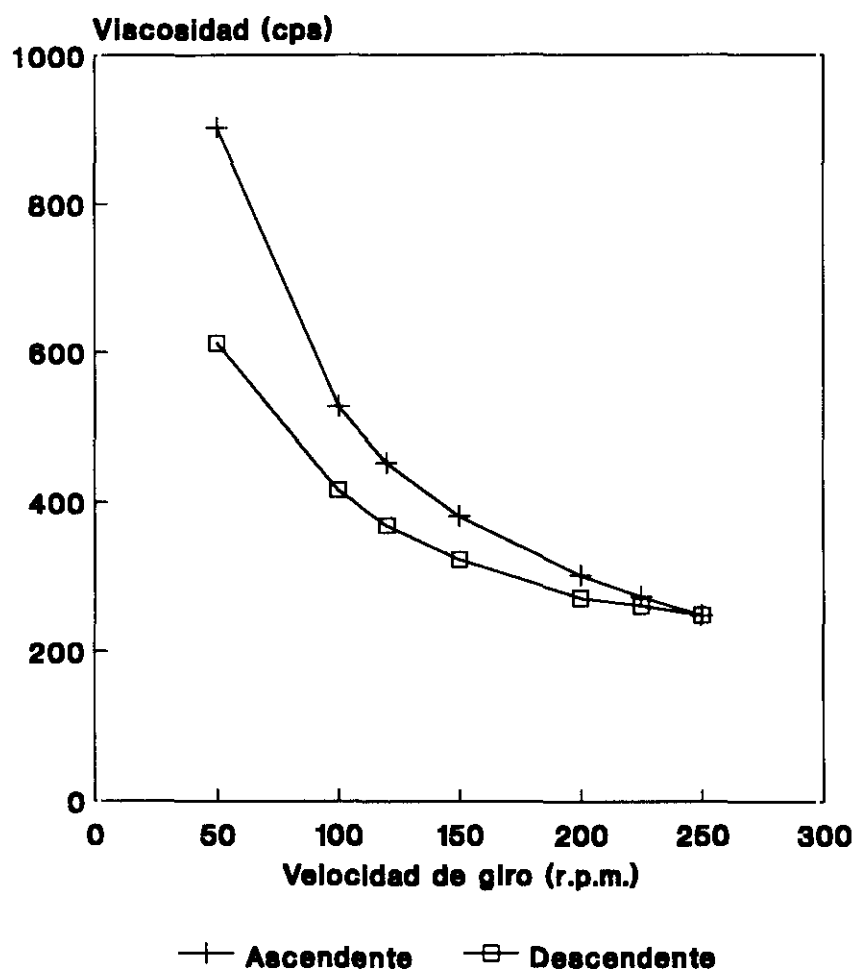
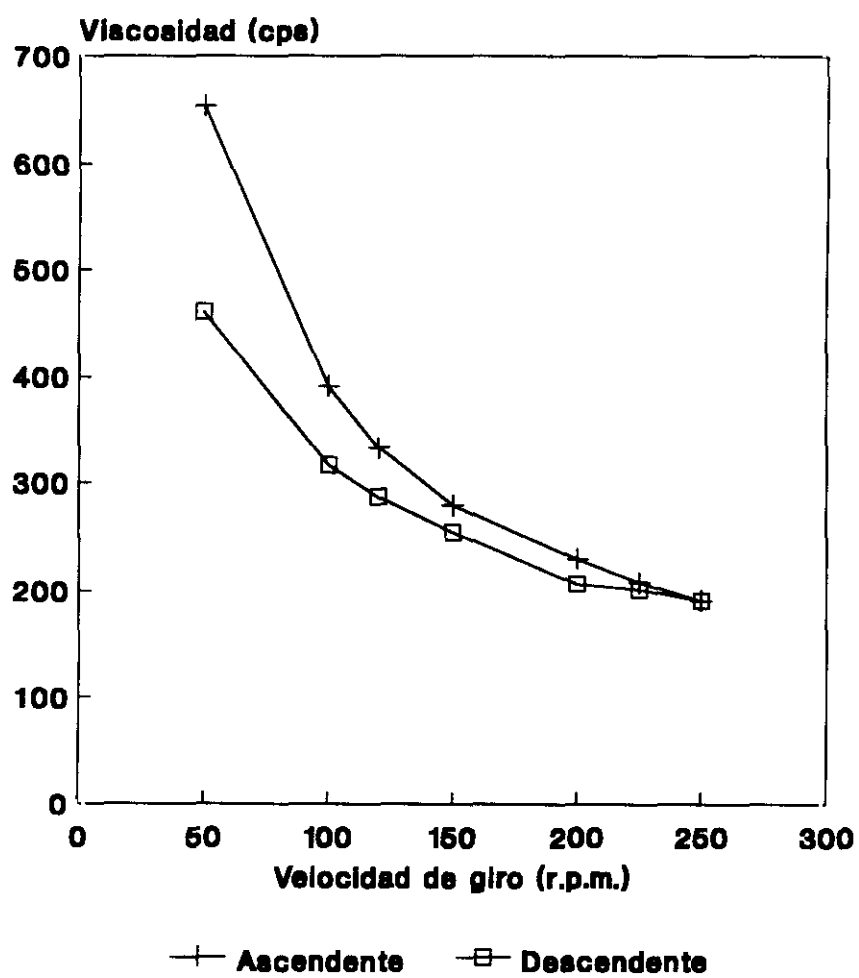


FIGURA 131

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45°C .



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en los ensayos fue el CP-41.

Los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente se exponen en la tabla CXLVIII y el reograma se presenta en la figura 128. A la velocidad de giro de 250 r.p.m., la fuerza de torsión así como la fuerza y velocidad de deformación poseen valores máximos, y la viscosidad es de 361cps.

En las tablas CXLIX, CL y CLI se exponen los valores medios de tres ensayos realizados en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. Los reogramas que muestran el comportamiento reológico se encuentran en las figuras 129, 130 y 131.

A la velocidad de giro de 200 r.p.m., en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, los valores de la torsión, así como de la fuerza y velocidad de deformación son máximos y la viscosidad aparente es de 339 cps, 249 cps y 191 cps, respectivamente.

La viscosidad del vehículo es similar a la de la formulación almacenada a temperatura ambiente. Además se observó una disminución de la viscosidad de las muestras en función del aumento en la temperatura de almacenamiento.

El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico, tixotrópico, con un índice de tixotropía medio de 1,1 en el vehículo y en la formulación almacenada a diferentes temperaturas de estudio. El modelo matemático de ajuste corresponde en todos los casos a Power Law.

7.7.2.6 Granulometría

TABLA CLII

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	32,31	29,42	2,11	1,70
1,0 - 2,0	35,13	31,50	8,50	6,96
2,0 - 3,0	12,29	13,98	8,68	8,77
3,0 - 4,0	8,31	9,21	11,86	11,53
4,0 - 5,0	4,89	6,58	11,40	13,37
5,0 - 6,0	2,80	3,98	9,76	12,18
6,0 - 7,0	1,56	2,37	7,69	10,15
7,0 - 8,0	0,86	1,03	5,54	5,84
8,0 - 9,0	0,56	0,57	4,66	4,13
9,0 - 10,0	0,28	0,46	2,94	4,25
10,0 - 20,0	0,91	0,84	17,56	14,54
20,0 - 30,0	0,06	0,04	3,49	2,56
30,0 - 40,0	0,02	0,00	2,90	0,52
40,0 - 50,0	0,01	0,01	1,45	1,35
50,0 - 60,0	0,00	0,00	0,00	0,46
60,0 - 70,0	0,00	0,00	0,00	0,40
70,0 - 80,0	0,00	0,00	0,85	0,82
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,00	0,00
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,00	0,00
100,0 - 150,0	0,00	0,00	0,60	0,48

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,09 \pm 2,06	2,30 \pm 2,12	2,19 \pm 2,09	2,93 \pm 2,23	3,12 \pm 2,27	3,02 \pm 2,25

TABLA CLIII

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	33,22	28,05	1,18	1,00
1,0 - 2,0	25,73	28,62	3,47	3,76
2,0 - 3,0	10,61	11,31	4,19	4,38
3,0 - 4,0	10,14	9,10	7,79	7,28
4,0 - 5,0	7,27	8,27	9,18	10,66
5,0 - 6,0	4,50	5,29	8,60	10,13
6,0 - 7,0	3,08	3,31	8,11	8,88
7,0 - 8,0	1,66	1,73	5,82	6,14
8,0 - 9,0	1,14	1,04	5,20	4,75
9,0 - 10,0	0,57	0,99	3,24	5,62
10,0 - 20,0	1,70	2,06	19,38	22,17
20,0 - 30,0	0,25	0,16	9,26	5,88
30,0 - 40,0	0,08	0,03	5,66	2,60
40,0 - 50,0	0,02	0,02	3,02	2,45
50,0 - 60,0	0,01	0,00	2,27	0,63
60,0 - 70,0	0,01	0,00	1,49	0,93
70,0 - 80,0	0,00	0,00	1,20	0,63
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,57	0,29
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,00	0,35
100,0 - 150,0	0,00	0,00	0,37	1,49

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,62 \pm 3,00	2,73 \pm 2,87	2,67 \pm 2,93	3,98 \pm 3,29	3,96 \pm 3,12	3,97 \pm 3,20

TABLA CLIV

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

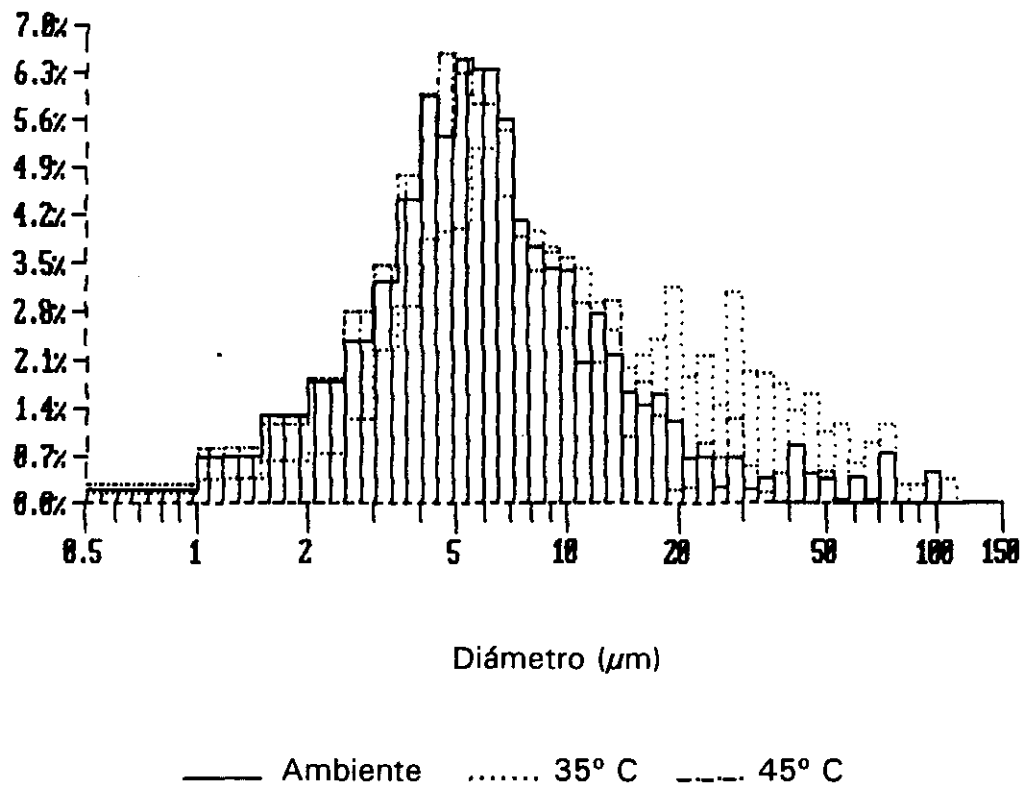
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	32,95	33,19	1,86	2,14
1,0 - 2,0	33,42	29,80	7,10	7,11
2,0 - 3,0	12,01	13,76	7,54	9,76
3,0 - 4,0	8,48	8,85	10,48	12,40
4,0 - 5,0	5,09	6,43	10,07	14,77
5,0 - 6,0	2,74	3,32	8,29	11,33
6,0 - 7,0	1,90	2,04	7,87	9,77
7,0 - 8,0	0,95	0,88	5,31	5,55
8,0 - 9,0	0,74	0,52	5,33	4,32
9,0 - 10,0	0,43	0,42	3,84	4,29
10,0 - 20,0	1,15	0,75	20,37	13,79
20,0 - 30,0	0,10	0,04	5,02	3,09
30,0 - 40,0	0,03	0,01	3,13	1,18
40,0 - 50,0	0,01	0,00	2,20	0,50
50,0 - 60,0	0,00	0,00	0,10	0,00
60,0 - 70,0	0,00	0,00	0,66	0,00
70,0 - 80,0	0,00	0,00	0,40	0,00
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,00	0,00
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,44	0,00
100,0 - 150,0	0,00	0,00	0,00	0,00

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,19 \pm 2,28	2,18 \pm 1,99	2,18 \pm 2,13	3,16 \pm 2,48	2,95 \pm 2,14	3,05 \pm 2,31

FIGURA 132

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en área obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.



Conclusión parcial

En las tablas CLII, CLIII y CLIV se exponen los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula, para las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. En la parte inferior de estas tablas se agrupan los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, el porcentaje mayoritario de partículas en la distribución en número se encuentra en el intervalo de 0-3 μm , y en la distribución en área, el mayor número de partículas está entre los intervalos de 3-6 μm y 10-20 μm . El diámetro medio de longitud es de 2,19 μm y el diámetro medio de área es de 3,02 μm .

En las muestras a 35° C, el porcentaje de partículas en la distribución en número se sitúa principalmente en el intervalo de 0-3 μm y en la distribución en área en el intervalo de 10-20 μm . El diámetro medio de longitud es de 2,67 μm y el diámetro medio de área es de 3,97 μm .

En las muestras a 45° C, la distribución de partículas en número y en área es similar al caso anterior, cuando la muestra se almacenaba a 35° C. El diámetro medio de longitud es de 2,18 μm y el diámetro medio de área es de 3,05 μm .

Los diámetros medios de longitud y área presentan valores semejantes en las muestras sometidas a las tres temperaturas de almacenamiento.

En la figura 132 se representa el histograma de frecuencias del tamaño de partícula en la distribución en área, para las muestras sometidas a las tres temperaturas. Se puede apreciar un desplazamiento hacia la derecha a medida que aumenta la temperatura de almacenamiento.

7.7.2.7 Cesi3n *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CLV

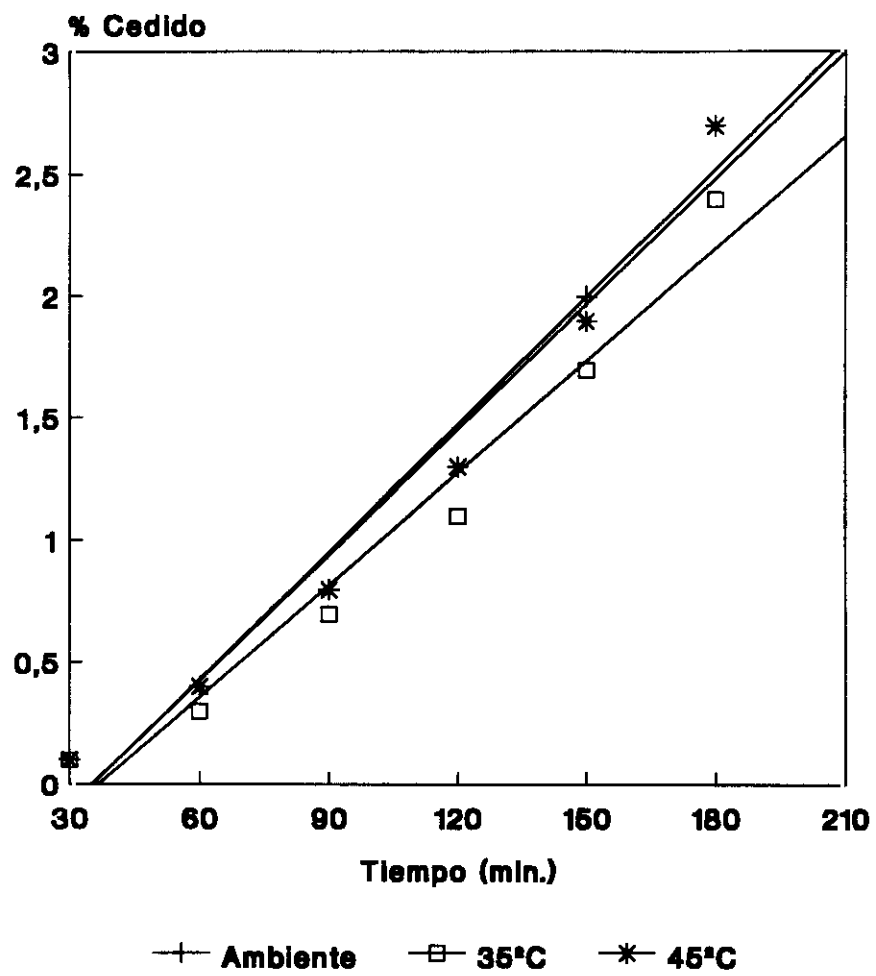
Medidas de cesi3n de ketoprofeno a trav3s de membrana en la formulaci3n almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESI3N ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACI3N EST3NDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0
60	0,4 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0	0,4 \pm 0,0
90	0,8 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1
120	1,3 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1
150	2,0 \pm 0,1	1,7 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2
180	2,7 \pm 0,1	2,4 \pm 0,3	2,7 \pm 0,3

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,56	- 0,50	- 0,54
b	0,02	0,01	0,02
r	0,985	0,985	0,986
ORDEN UNO			
a	0,12	0,10	0,12
b	0,02	0,02	0,02
r	0,976	0,975	0,977
HIGUCHI			
a	- 1,90	- 1,67	- 1,86
b	0,32	0,28	0,31
r	0,958	0,957	0,959

FIGURA 133

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza del factor temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor de las variables de estudio, entre las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

Conclusión parcial

En la tabla CLV se presentan los datos de cesión del ketoprofeno a través de membrana, después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno al finalizar los ensayos de tres horas, fue aproximadamente del 2% a las diferentes temperaturas de almacenamiento de las muestras y la cinética de cesión se ajustó a la ecuación de orden cero.

En la figura 133, se representa la cesión del ketoprofeno después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio. Se observa que la velocidad de liberación del ketoprofeno es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN VII

- Se comprueba una estabilidad química durante el almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C. Por el contrario, a 45° C se detecta un proceso degradativo de orden cero.

- Los caracteres organolépticos iniciales, se conservan durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Por otra parte, a 45° C se observan cambios en la consistencia a partir del tercer mes de almacenamiento. El pH se mantiene prácticamente inalterado durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio.

- La consistencia disminuye en las muestras almacenadas a elevadas temperaturas.
El valor de la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos de ensayo fue similar al obtenido en la Formulación VI.
La velocidad de penetración fue semejante a la obtenida en las Formulaciones III, IV y VI.
El valor de la ordenada en el origen del ajuste logarítmico fue similar al obtenido en la Formulación VI.

- La extensibilidad es semejante en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, a 45° C se observa un ligero aumento de la extensibilidad en estas muestras.
El valor de la ordenada en el origen del ajuste lineal fue similar al obtenido en la Formulación IV.

- La fluidez del vehículo de la formulación se incrementa después del almacenamiento a temperaturas elevadas.

- El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano,

pseudoplástico y tixotrópico, que se ajusta al modelo matemático de Power Law. Se aprecia una disminución en la viscosidad aparente, que está en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

- Aunque el tamaño de partícula es similar en las muestras sometidas a las diferentes temperaturas de estudio, se observa una ligera evolución hacia partículas mayores en las muestras almacenadas a temperaturas altas.
- La cesión a través de membrana del ketoprofeno se ajustó al modelo cinético *de orden cero* y *no presentó diferencias significativas entre las muestras almacenadas a las diferentes temperaturas de estudio.*

El ketoprofeno liberado después de una hora de ensayo es semejante al cedido por las Formulaciones V y VI.

La ordenada en el origen de la ecuación de orden cero, es similar a la obtenida en el ajuste de la Formulación V.

7.8 Formulación VIII

7.8.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA CLVI

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,747	0,750	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,776	0,770	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,739	0,762	2,7	2,8	2,7 (96,4) \pm 0,1
	45	0,737	0,760	2,7	2,8	2,7 (96,4) \pm 0,1
2	21 - 25	0,766	0,768	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	35	0,747	0,756	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,760	0,751	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
3	21 - 25	0,771	0,770	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	35	0,760	0,765	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,682	0,679	2,5	2,5	2,5 (89,3) \pm 0,0
4	21 - 25	0,783	0,769	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,791	0,766	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	45	0,645	0,675	2,4	2,5	2,4 (85,7) \pm 0,1
5	21 - 25	0,781	0,758	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,774	0,759	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	45	0,675	0,677	2,5	2,5	2,5 (89,3) \pm 0,0
6	21 - 25	0,799	0,769	2,9	2,8	2,8 (100) \pm 0,1
	35	0,747	0,767	2,8	2,8	2,8 (100) \pm 0,0
	45	0,620	0,676	2,3	2,5	2,4 (85,7) \pm 0,1

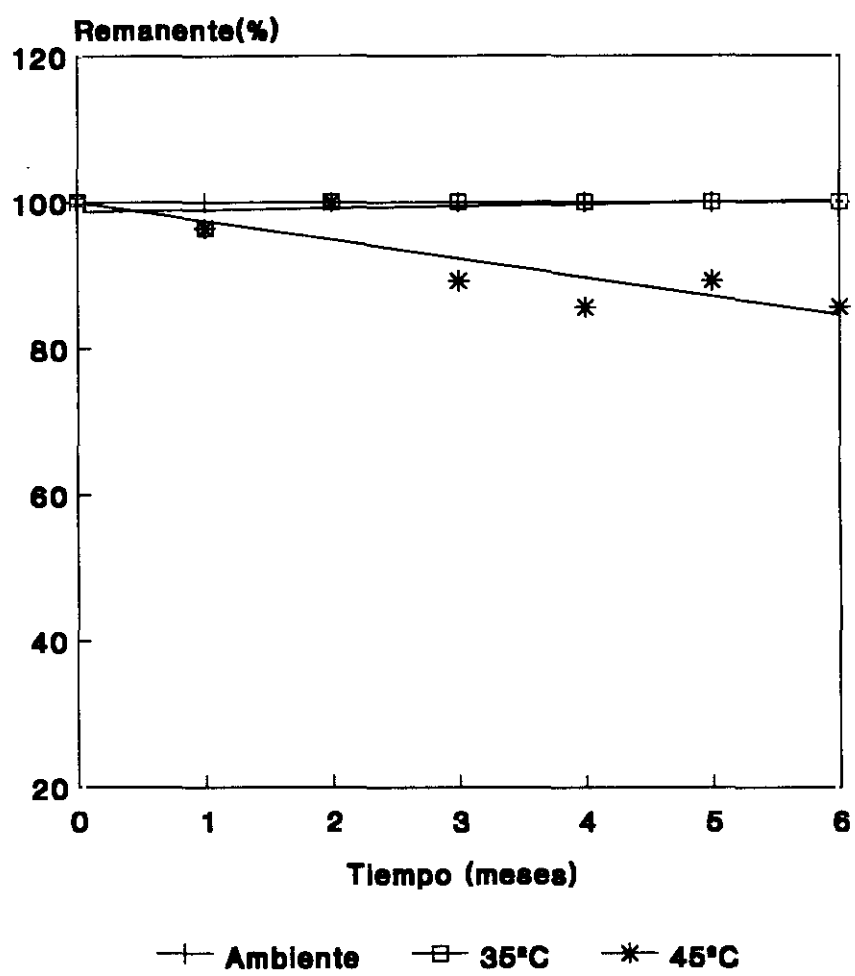
TABLA CLVII

Ajuste a modelos cinéticos

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	-	-	2,80
	b	-	-	- 0,07 (s = 0,02)
	r	-	-	- 0,870 (p = 0,05)
ORDEN UNO	a	-	-	2,80
	b	-	-	- 0,03 (s = 0,01)
	r	-	-	0,872 (p = 0,05)

FIGURA 134

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

Los datos de valoración de las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C durante la experiencia de seis meses, se muestran en la tabla CLVI. A temperatura ambiente y a 35° C, el principio activo se mantiene inalterado durante todo el estudio. Las ligeras diferencias que se producen en el primer mes de almacenamiento se deben a la técnica analítica, ya que posteriormente se mantiene la concentración inicial.

A 45° C, a partir del tercer mes de almacenamiento se observa una degradación del 11 % hasta un 15 % al finalizar la experiencia.

El ajuste a modelos cinéticos del proceso degradativo que se produce a 45° C, se muestra en la tabla CLVII. El proceso de degradación es muy lento como se deduce por el valor de la constante de velocidad de degradación que es muy bajo.

La representación gráfica de los datos experimentales se muestra en la figura 134. A temperatura ambiente y a 35° C, se obtiene una recta horizontal que demuestra la estabilidad química de la formulación a estas temperaturas. A 45° C se obtiene una recta con una pendiente negativa muy baja de $- 0,07 \text{ meses}^{-1}$.

7.8.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.8.2.1 Caracteres organolépticos.

TABLA CLVIII

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH, durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color blanco, brillante, homogénea. Cremosa, blanda, extensible y adherente. Evanescente, lavable.	4,5
1	21 - 25	Sin cambios	4,4
	35		4,3
	45		4,3
2	21 - 25	Sin cambios	4,3
	35		4,1
	45		4,1
3	21 - 25	Sin cambios	4,4
	35		4,3
	45		4,3
4	21 - 25	Sin cambios	4,7
	35		4,6
	45		4,6
5	21 - 25	Sin cambios	4,9
	35	Gotas de exudación	4,8
	45	Exudación	4,8
6	21 - 25	Sin cambios	5,2
	35	Falta de homogeneidad	5,1
	45	Falta de homogeneidad	5,0

Conclusión parcial

La evolución de los caracteres organolépticos y del pH de la formulación se muestra en la tabla CLVIII. Los caracteres iniciales de la formulación, su aspecto galénicamente satisfactorio y su excelente comportamiento en aplicación se mantienen a temperatura ambiente durante toda la experiencia. A temperaturas elevadas, 35° C y 45° C, se observa a partir del quinto mes de almacenamiento la aparición de exudación y ausencia de homogeneidad al finalizar la experiencia.

El pH inicial de la formulación es de 4,5 y presenta una tendencia a incrementar su valor en el transcurso de la experiencia. Al finalizar el estudio, el pH aumenta entre cinco y siete décimas.

7.8.2.2 Penetrometría

TABLA CLIX

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (19° C)	ALMACENADO A 35° C (20° C)	ALMACENADO A 45° C (20° C)
5	358 ± 1,9	341 ± 1,6	336 ± 0,7
7	359 ± 1,7	342 ± 1,6	337 ± 1,1
10	359 ± 1,5	343 ± 1,5	338 ± 1,1
15	361 ± 1,5	345 ± 1,5	340 ± 1,1
30	364 ± 1,5	348 ± 1,6	344 ± 1,5
60	368 ± 1,3	352 ± 1,5	348 ± 1,6
120	374 ± 1,7	358 ± 2,3	353 ± 2,1

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	348,98	331,87	326,61
b	0,01	0,01	0,02
r	0,976	0,986	0,993
LOGARÍTMICO			
a	348,65	331,49	326,22
b	4,91	5,21	5,39
r	0,975	0,985	0,992

FIGURA 135

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

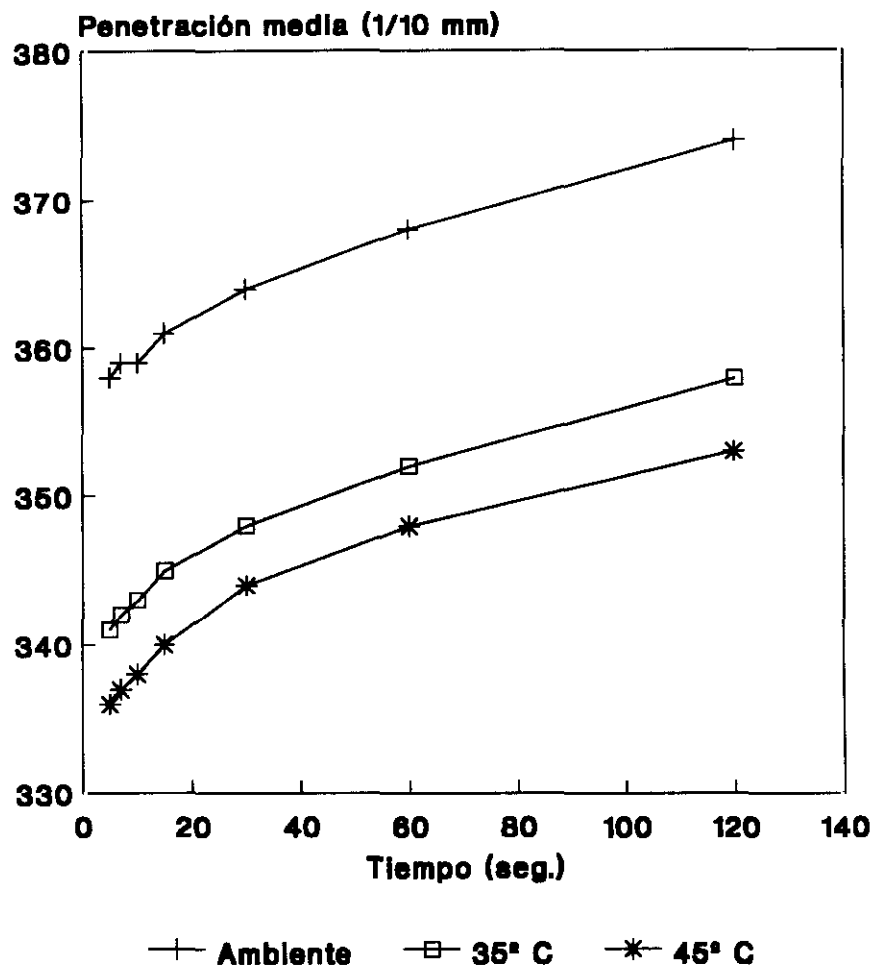


FIGURA 136

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

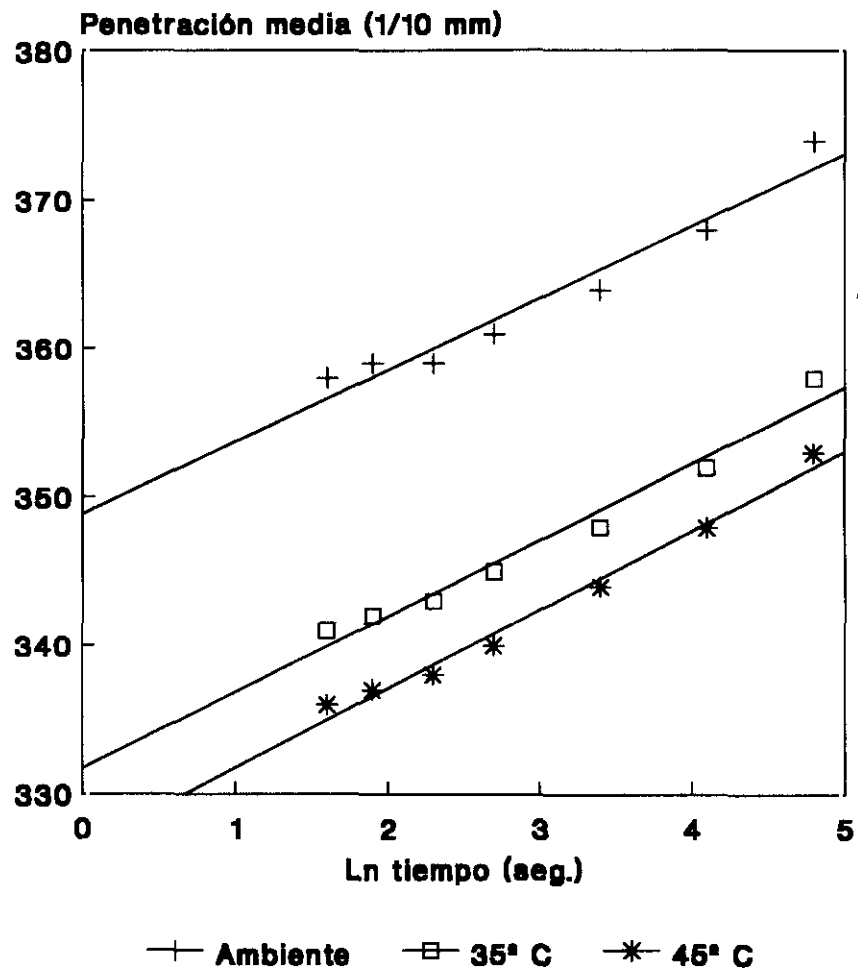


TABLA CLX

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (28° C)	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (19° C)	MES 4 (23° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (14° C)
5	295 ± 1,8	-	-	268 ± 0,9	295 ± 1,9	285 ± 0,0	259 ± 1,9
7	297 ± 1,9	-	-	270 ± 1,1	296 ± 1,5	288 ± 0,5	265 ± 1,5
10	298 ± 1,5	-	-	271 ± 1,3	298 ± 1,6	291 ± 0,5	271 ± 2,1
15	300 ± 1,5	-	-	276 ± 2,7	301 ± 1,6	295 ± 1,7	277 ± 2,1
30	304 ± 1,6	-	-	278 ± 2,3	305 ± 1,0	303 ± 1,5	284 ± 1,6
60	308 ± 1,6	-	-	282 ± 1,1	308 ± 1,1	308 ± 0,0	290 ± 0,8
120	312 ± 2,1	-	-	286 ± 1,5	311 ± 1,9	312 ± 0,5	296 ± 0,4

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	286,51	-	-	259,52	286,71	272,16	245,34
b	0,02	-	-	0,02	0,02	0,03	0,04
r	0,998	-	-	0,992	0,996	0,994	0,986
LOGARÍTMICO							
a	286,09	-	-	259,02	286,32	271,07	243,54
b	5,34	-	-	5,65	5,26	8,85	11,38
r	0,998	-	-	0,992	0,996	0,995	0,989

TABLA CLXI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (19° C)	MES 4 (23° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (14° C)
5	-	-	283 ± 0,8	286 ± 1,6	263 ± 1,1	242 ± 2,2
7	-	-	283 ± 1,3	287 ± 1,2	265 ± 1,1	247 ± 1,5
10	-	-	284 ± 0,8	287 ± 1,6	268 ± 1,2	251 ± 1,2
15	-	-	285 ± 1,3	288 ± 1,2	270 ± 1,7	256 ± 1,1
30	-	-	287 ± 1,1	290 ± 1,5	274 ± 1,7	261 ± 1,5
60	-	-	290 ± 1,3	291 ± 1,9	278 ± 2,0	266 ± 1,1
120	-	-	293 ± 1,3	294 ± 2,1	282 ± 1,6	271 ± 0,9

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	276,98	281,98	254,32	231,14
b	-	-	0,01	0,01	0,02	0,03
r	-	-	0,986	0,985	0,999	0,988
LOGARÍTMICO						
a	-	-	276,81	281,89	253,77	229,94
b	-	-	3,23	2,39	5,93	8,85
r	-	-	0,985	0,984	0,999	0,990

TABLA CLXII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (19° C)	MES 4 (23° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (14° C)
5	-	-	285 ± 0,8	304 ± 1,3	283 ± 0,5	271 ± 0,8
7	-	-	285 ± 1,1	304 ± 1,3	285 ± 0,5	276 ± 0,7
10	-	-	286 ± 0,8	304 ± 0,8	286 ± 0,4	279 ± 0,8
15	-	-	287 ± 0,8	304 ± 0,9	288 ± 0,4	282 ± 1,1
30	-	-	289 ± 1,3	305 ± 0,9	290 ± 0,4	287 ± 1,1
60	-	-	291 ± 1,5	306 ± 1,3	291 ± 0,4	291 ± 1,1
120	-	-	293 ± 1,1	307 ± 1,3	293 ± 0,4	295 ± 0,8

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	280,22	301,93	279,18	262,23
b	-	-	0,01	0,00	0,01	0,02
r	-	-	0,995	0,950	0,984	0,988
LOGARÍTMICO						
a	-	-	280,11	301,91	279,05	261,5
b	-	-	2,65	0,99	3,00	7,22
r	-	-	0,994	0,950	0,985	0,990

FIGURA 137

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

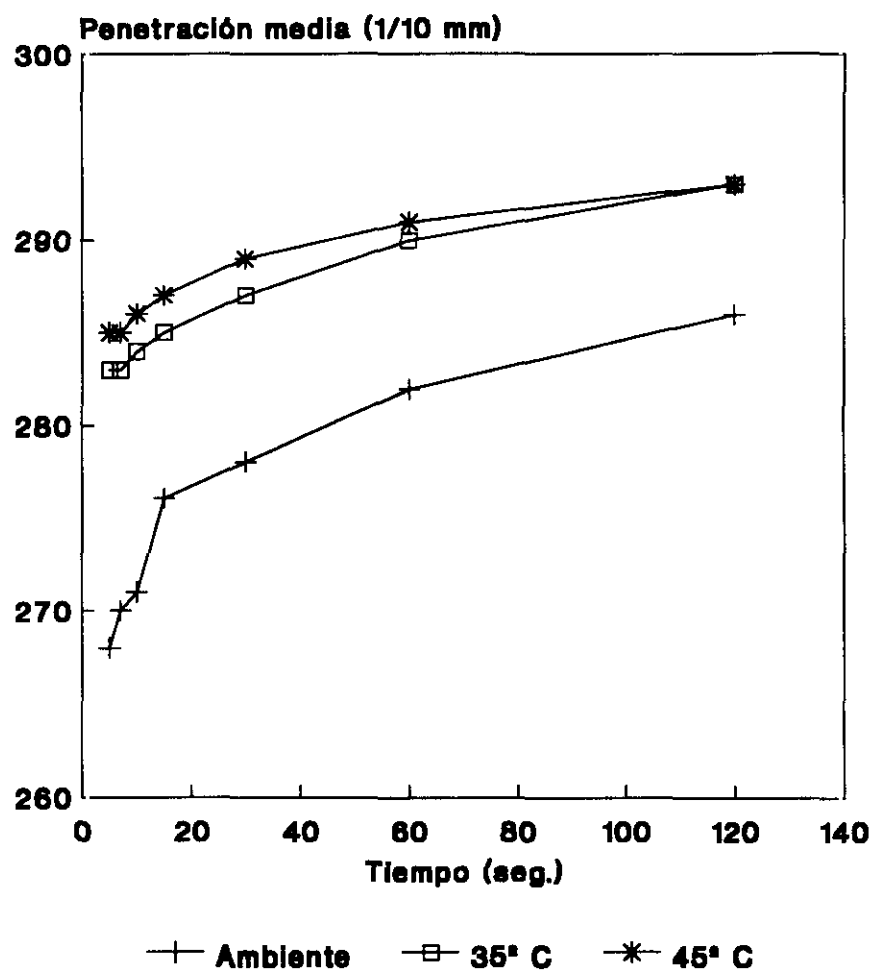


FIGURA 138

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

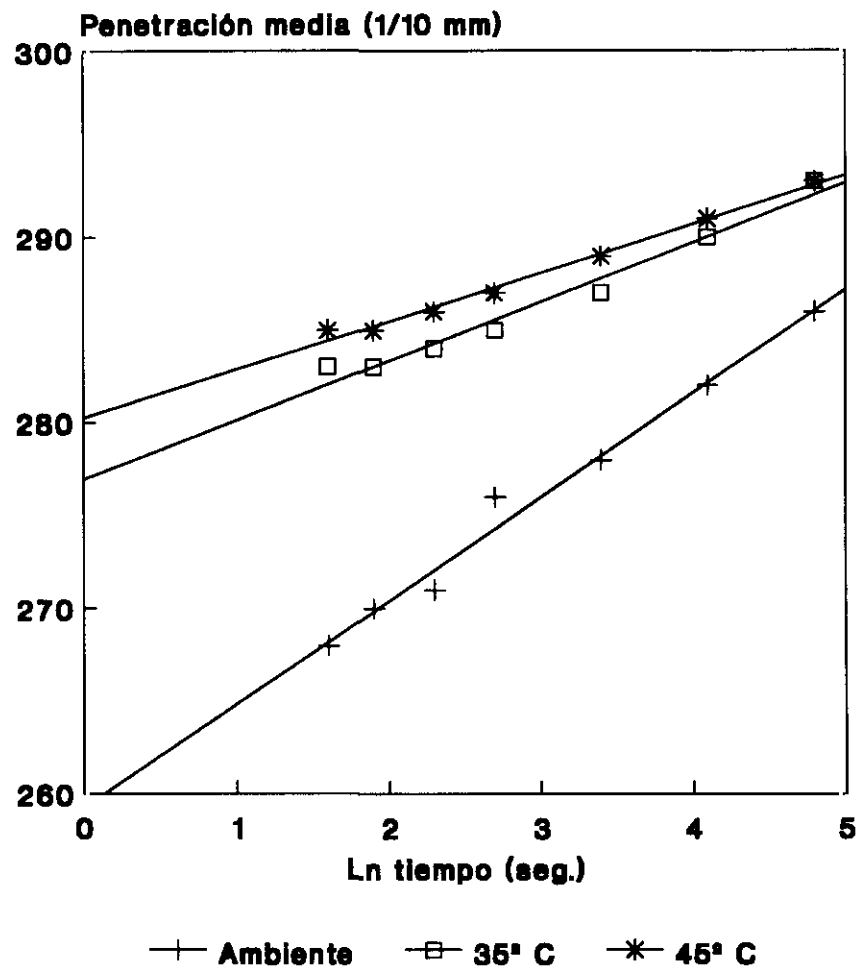


FIGURA 139

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

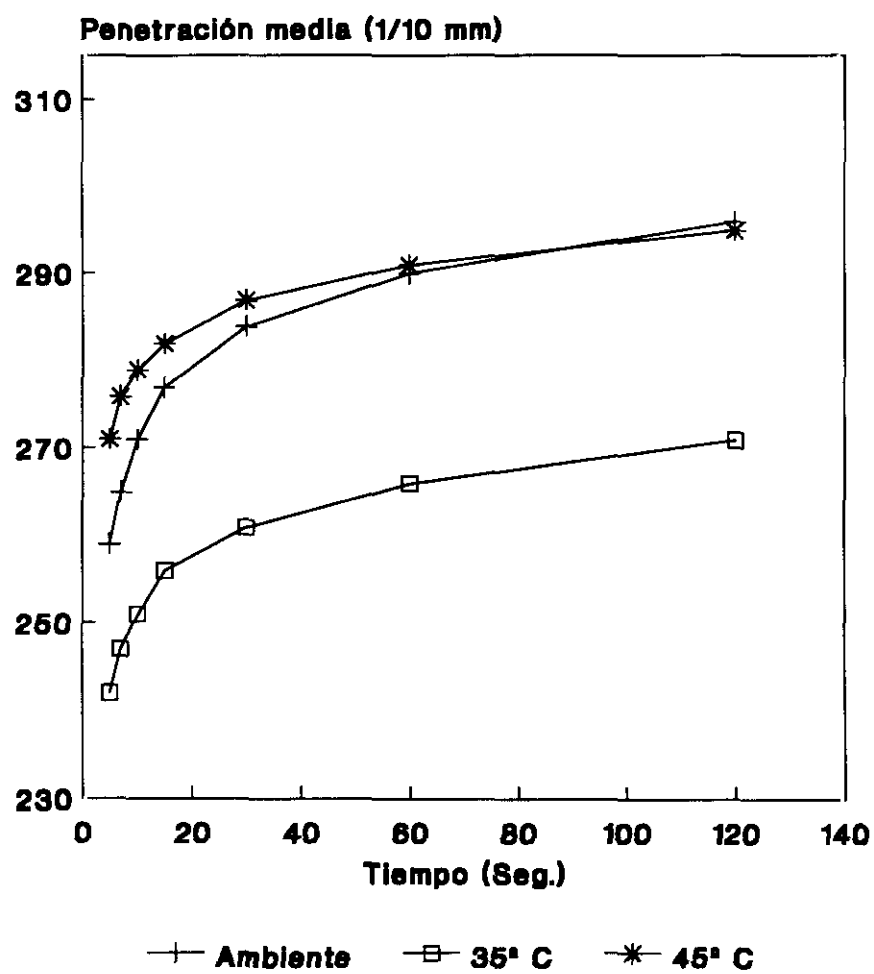
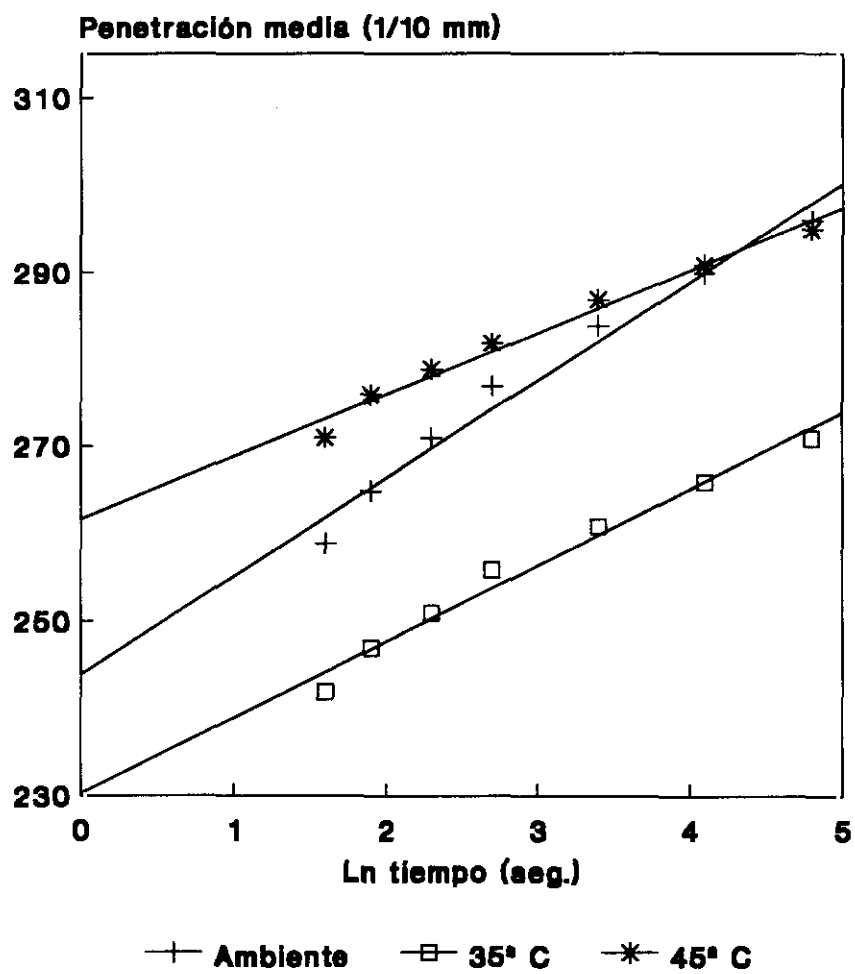


FIGURA 140

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indican diferencias significativas e interacción significativa entre los factores tiempo y temperatura de almacenamiento.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores que influyen en la experiencia, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, se observaron diferencias significativas para todas las variables de estudio ($p < 0,01$). Aplicando la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé, la penetración a los cinco segundos no presenta diferencias significativas entre el valor inicial y en el cuarto mes de almacenamiento; la penetración a uno y dos minutos no presentó diferencias significativas entre su

valor inicial y en el cuarto y quinto mes. La pendiente no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el tercer y cuarto mes de almacenamiento. Por último, la ordenada no presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el cuarto mes, ni entre el tercer y quinto mes de almacenamiento.

A 35° C, también se observan diferencias significativas durante el almacenamiento ($p < 0,01$). Aplicando la prueba de Scheffé, la penetración a uno y dos minutos y la pendiente no presentaron diferencias significativas entre el tercer y cuarto mes de almacenamiento.

A 45° C, se apreciaron también diferencias significativas durante el almacenamiento ($p < 0,01$). Aplicando la prueba de Scheffé, la penetración a uno y dos minutos no presentó diferencias significativas entre el tercer, quinto y sexto mes. La pendiente y la ordenada tampoco presentaron diferencias significativas entre el tercer y quinto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Todas las variables de estudio presentaron diferencias significativas, para un nivel de significación $p < 0,01$.

A los tres meses de almacenamiento, se observa que la penetración a uno y dos minutos, el valor de la pendiente y la ordenada, no presentan diferencias significativas entre las muestras sometidas a 35° C y 45° C.

A los seis meses de almacenamiento, la penetración a uno y dos minutos no presenta diferencias significativas entre las muestras sometidas a temperatura ambiente y a 45° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en la penetración a los cinco segundos, un minuto y dos minutos, y ordenada en el origen del ajuste logarítmico. La pendiente no presentó diferencias significativas.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno.

La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para los parámetros de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, y ordenada en el origen del ajuste logarítmico.

La pendiente del ajuste logarítmico no presentó diferencias estadísticamente significativas entre las muestras de ensayo.

Conclusión parcial

Las medidas penetrométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación VIII, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla CLIX y en la parte inferior se indican los resultados de las ecuaciones de ajuste. Se observa un ligero aumento de la consistencia del vehículo en función de la temperatura de almacenamiento, aunque se conserva el comportamiento penetrométrico como puede apreciarse en las figuras 135 y 136, donde la representación gráfica de los datos experimentales y su ajuste logarítmico es prácticamente paralela.

En las tablas CLX, CLXI y CLXII, se exponen los datos penetrométricos obtenidos

durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en su parte inferior las ecuaciones de ajuste del ensayo. En el quinto y sexto mes de almacenamiento, se observa un incremento de la velocidad de penetración del cono en las muestras. La disminución en el valor penetrométrico a los cinco segundos que se aprecia en el sexto mes, se debe a la baja temperatura de ensayo.

En las figuras 137 y 139 se representan los datos experimentales después de tres y seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. En las figuras 138 y 140 se representa el ajuste logarítmico correspondiente. A los tres meses de almacenamiento, la velocidad de penetración a temperatura ambiente es superior con respecto a 35° C y 45° C como se deduce por la pendiente de las rectas logarítmicas, también se aprecia que el comportamiento penetrométrico es muy similar a elevadas temperaturas.

En la representación gráfica a los seis meses de almacenamiento, el comportamiento penetrométrico se mantiene a temperatura ambiente y a 35° C, aunque a esta última temperatura aumenta la consistencia de las muestras. A 45° C, los valores de consistencia son similares a los obtenidos a temperatura ambiente, pero el comportamiento penetrométrico es diferente con una inferior velocidad de penetración.

7.8.2.3 Extensometría

TABLA CLXIII

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (23° C)	ALMACENADO A 35° C (22° C)	ALMACENADO A 45° C (23° C)
28 (P)	314 ± 31	290 ± 32	260 ± 25
50 + P	598 ± 39	556 ± 56	522 ± 30
100 + P	799 ± 51	765 ± 59	735 ± 49
200 + P	1076 ± 68	1007 ± 88	990 ± 55
300 + P	1361 ± 116	1277 ± 114	1232 ± 80

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	45,03	40,63	32,86
b	0,59	0,60	0,63
r	0,999	0,999	0,998
LINEAL			
a	301,93	282,44	255,20
b	3,34	3,15	3,12
r	0,989	0,987	0,986

FIGURA 141

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

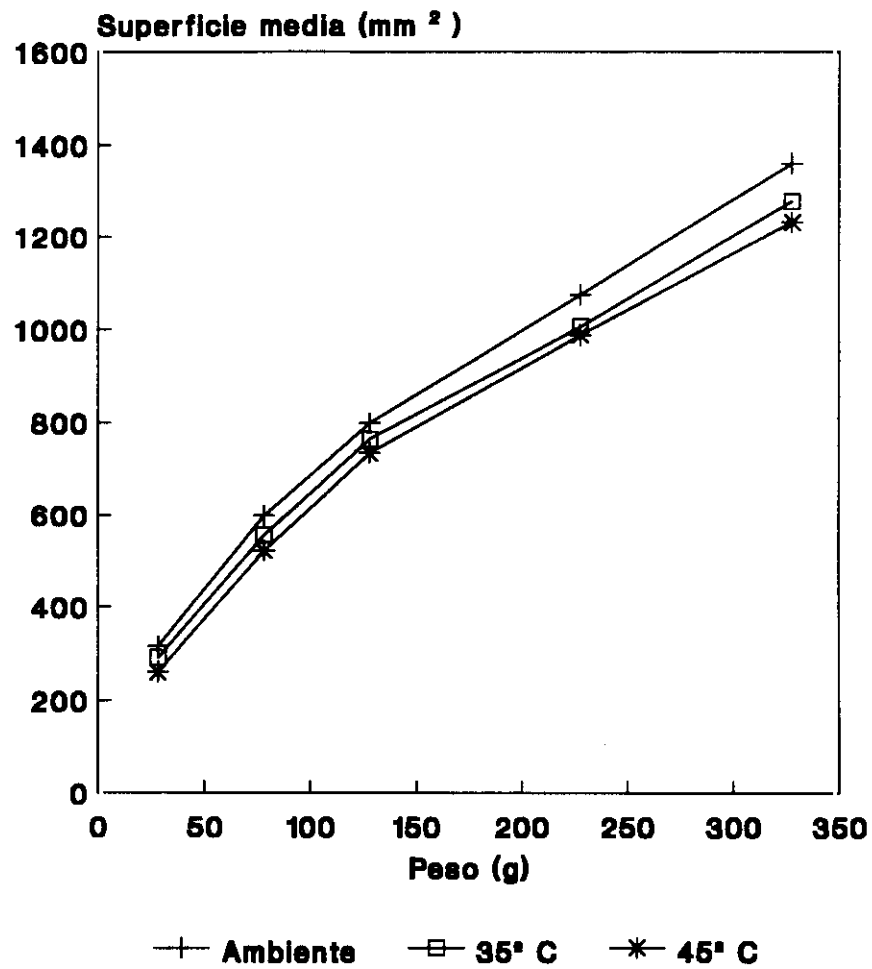


TABLA CLXIV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (28° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (19° C)	MES 6 (16° C)
28 (P)	141 ± 11	-	-	88 ± 9	-	100 ± 4	86 ± 0
50 + P	323 ± 21	-	-	216 ± 14	-	234 ± 7	221 ± 7
100 + P	433 ± 18	-	-	321 ± 34	-	343 ± 7	314 ± 0
200 + P	602 ± 29	-	-	456 ± 38	-	494 ± 16	471 ± 0
300 + P	730 ± 29	-	-	577 ± 43	-	624 ± 19	615 ± 0

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	16,47	-	-	7,41	-	8,81	6,54
b	0,66	-	-	0,76	-	0,74	0,79
r	0,995	-	-	0,996	-	0,998	0,997
LINEAL							
a	149,20	-	-	82,36	-	90,67	71,39
b	1,88	-	-	1,58	-	1,70	1,71
r	0,980	-	-	0,988	-	0,989	0,993

TABLA CLXV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (17° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	-	-	78 ± 0	-	66 ± 3	86 ± 0
50 + P	-	-	201 ± 0	-	183 ± 6	240 ± 0
100 + P	-	-	292 ± 8	-	271 ± 15	336 ± 14
200 + P	-	-	426 ± 9	-	401 ± 14	510 ± 0
300 + P	-	-	551 ± 0	-	543 ± 18	615 ± 0

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	6,07	-	4,28	6,60
b	-	-	0,79	-	0,84	0,80
r	-	-	0,997	-	0,996	0,993
LINEAL						
a	-	-	68,86	-	51,05	85,85
b	-	-	1,52	-	1,53	1,72
r	-	-	0,991	-	0,994	0,983

TABLA CLXVI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (19° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	-	-	78 ± 0	-	85 ± 13	86 ± 8
50 + P	-	-	221 ± 7	-	237 ± 15	224 ± 11
100 + P	-	-	320 ± 8	-	352 ± 9	330 ± 16
200 + P	-	-	459 ± 10	-	522 ± 11	502 ± 10
300 + P	-	-	598 ± 23	-	669 ± 12	642 ± 37

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	5,68	-	5,74	6,09
b	-	-	0,81	-	0,83	0,81
r	-	-	0,994	-	0,995	0,998
LINEAL						
a	-	-	73,33	-	74,84	70,38
b	-	-	1,66	-	1,89	1,82
r	-	-	0,989	-	0,990	0,992

FIGURA 142

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

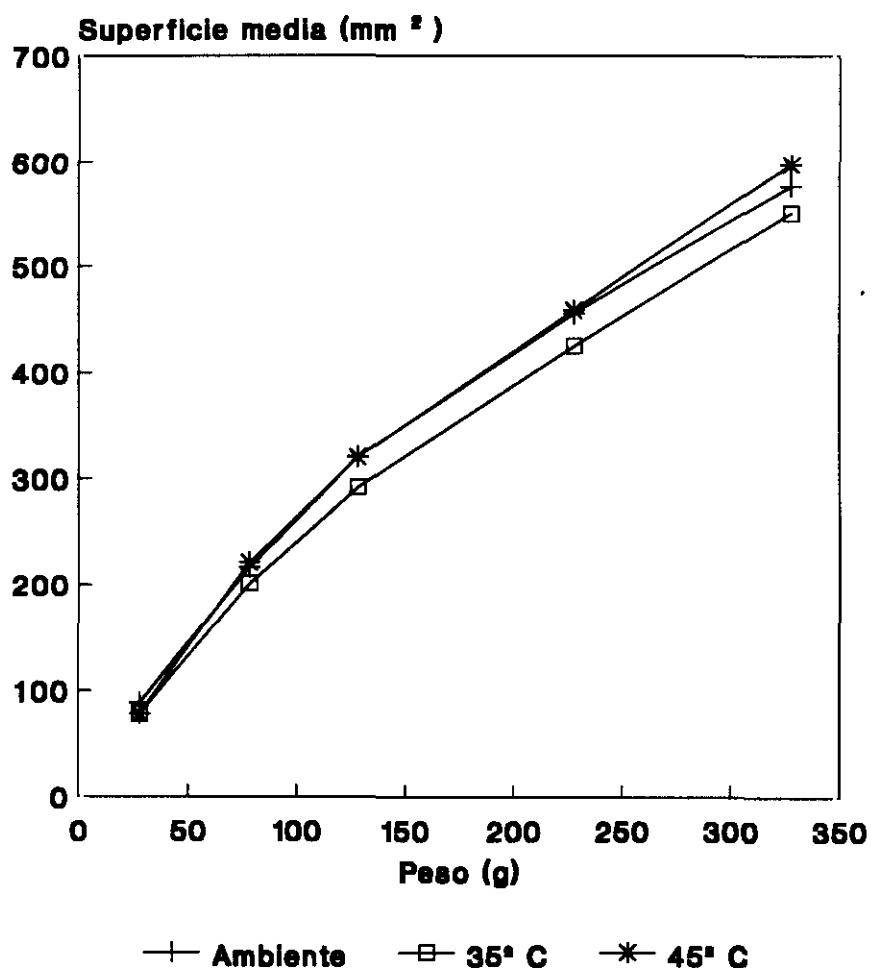
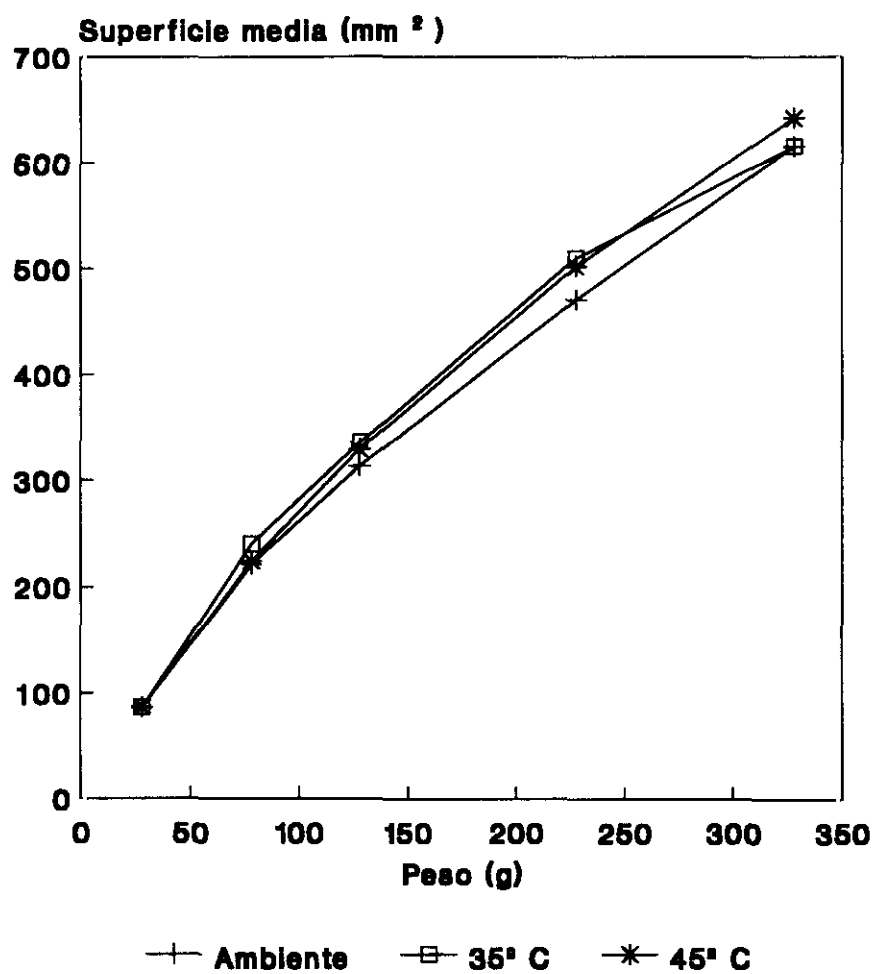


FIGURA 143

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza de dos factores, periodo y temperatura de almacenamiento, se realizó para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores afectaron significativamente ($p < 0,01$) a todas las variables de estudio, excepto el factor almacenamiento sobre el valor de la ordenada, y su interacción fue significativa.

La interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, hace aconsejable realizar el análisis de la varianza de un factor como a continuación se expone:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en todas las variables durante el almacenamiento. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, el índice de extensibilidad y la ordenada no presentaron diferencias significativas entre el tercer, quinto y sexto

mes. La pendiente solamente fue significativamente diferente entre su valor inicial y en el tercer mes de almacenamiento.

A 35° C, también se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento para todas las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie con 100 g y 300 g de peso y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre el tercer y quinto mes de almacenamiento.

A 45° C, la ordenada no fue significativamente diferente. Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el resto de las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g de peso no presentó diferencias significativas entre el tercer y sexto mes; la superficie obtenida con 300 g y la pendiente no presentaron diferencias significativas entre el tercer, quinto y sexto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, no se encontraron diferencias significativas en los valores de las variables de estudio, excepto en la ordenada para un nivel de significación de $p < 0,05$, aplicada la prueba de Scheffé no se observaron diferencias significativas entre las temperaturas de almacenamiento.

En el sexto mes de almacenamiento, solamente se hallaron diferencias significativas en la superficie obtenida con 100 g ($p < 0,05$) y en el índice de extensibilidad ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie con 100 g fue significativamente diferente entre su valor a temperatura ambiente y 35° C; por último, el índice de extensibilidad no presentó diferencias significativas entre 35° C y 45° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Solamente se hallaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el valor de la ordenada, aplicada la prueba de Scheffé, se encontraron diferencias significativas entre la temperatura ambiente y 45° C.

Prueba de la t de Student

Esta prueba se realiza para evaluar la significación de las diferencias entre las variables de extensibilidad en el vehículo y en la formulación tópica con ketoprofeno.

Las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para todas las variables.

Conclusión parcial

Los datos extensométricos obtenidos en el vehículo de la Formulación VIII, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se presentan en la tabla CLXIII y en la parte inferior se muestran los resultados del ajuste potencial y lineal. Se observa en el índice de extensibilidad una ligera disminución a 35° C y 45° C, que no se considera significativa.

En la figura 141 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado a diferentes temperaturas. Se comprueba que la extensibilidad es semejante en las muestras sometidas a diferentes temperaturas de estudio.

En las tablas CLXIV, CLXV y CLXVI se exponen los datos extensométricos obtenidos a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de las tablas se muestran los resultados del ajuste potencial y lineal. El

índice de extensibilidad se encontró aproximadamente entre 400 mm² y 600 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y entre 400 mm² y 500 mm² en las muestras a 35° C y 45° C.

Las figuras 142 y 143 representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento, a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. Se confirma que la extensibilidad se mantiene similar en el almacenamiento a diferentes temperaturas.

7.8.2.4 Deslizometría

TABLA CLXVII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (23° C)				Ángulo 30° (--° C)				Ángulo 40° (--° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	6 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	9 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	13 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-2,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b	1,65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
r	0,997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA CLXVIII

Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (23° C)				Ángulo 30° (–° C)				Ángulo 40° (–° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	4 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	7 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	11 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	17 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-3,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b	2,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
r	0,998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA CLXIX

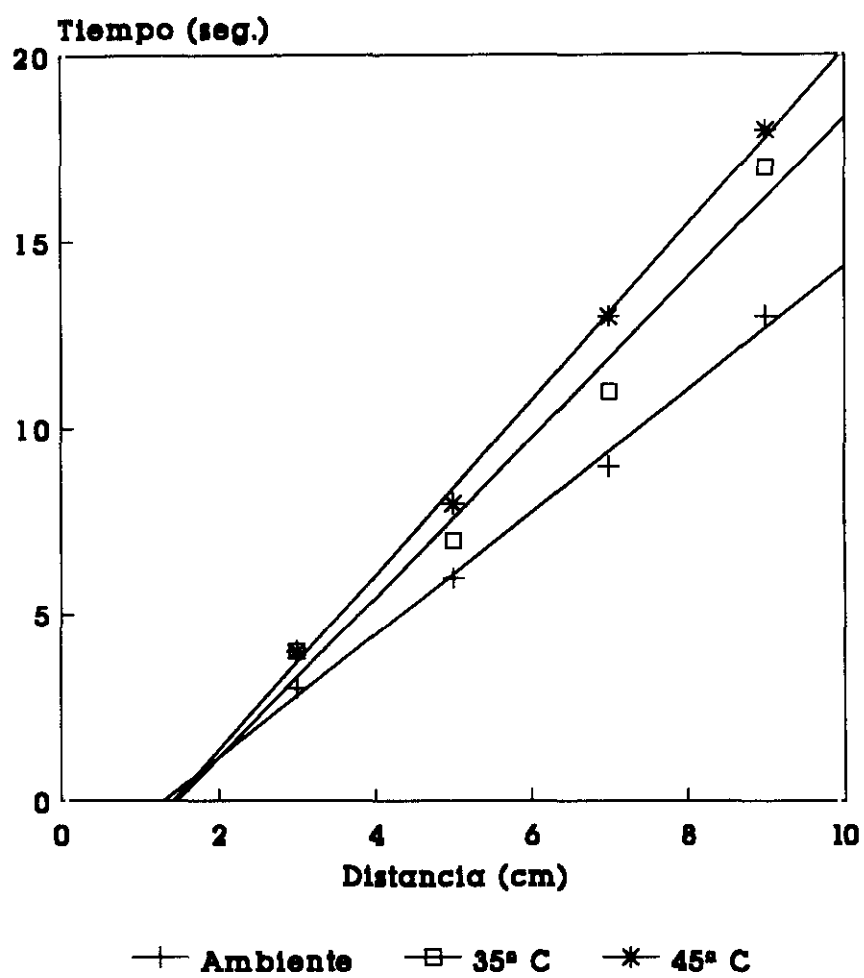
Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (23° C)				Ángulo 30° (–° C)				Ángulo 40° (–° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	4 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	8 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	13 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	18 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-3,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b	2,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
r	0,999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

FIGURA 144

Representación gráfica de los datos deslizométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación con un ángulo de 20° de inclinación.



Conclusión parcial

En las tablas CLXVII, CLXVIII y CLXIX se exponen los datos deslizométricos obtenidos a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se muestran los resultados del ajuste lineal. La velocidad de deslizamiento es muy elevada, por lo que sólo pudo realizarse el ensayo con un ángulo de 20° sin sobrecarga adicional.

La representación gráfica de los datos experimentales se efectúa en la figura 144. El comportamiento deslizométrico se conserva durante el almacenamiento a 35° C y 45° C.

7.8.2.5 Viscosimetría

TABLA CLXX

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	31,3 ± 1,3	8196 ± 333,6	4918 ± 200,4	60
40,0	34,1 ± 1,6	6704 ± 308,7	5363 ± 246,9	80
50,0	37,0 ± 1,8	5819 ± 287,0	5819 ± 287,0	100
100,0	53,5 ± 3,4	4205 ± 265,9	8409 ± 532,6	200
120,0	56,3 ± 4,5	3690 ± 292,8	8855 ± 702,8	240
150,0	58,7 ± 5,7	3076 ± 301,6	9227 ± 904,9	300
200,0	26,7 ± 4,2	1050 ± 164,1	4199 ± 656,0	400
150,0	18,3 ± 3,3	957,6 ± 173,0	2873 ± 519,8	300
120,0	15,5 ± 3,1	1018 ± 201,2	2443 ± 482,4	240
100,0	13,7 ± 2,9	1075 ± 229,3	2149 ± 458,7	200
50,0	9,1 ± 1,9	1436 ± 303,4	1436 ± 303,4	100
40,0	7,9 ± 1,6	1560 ± 308,6	1248 ± 246,9	80
30,0	6,7 ± 1,3	1756 ± 346,6	1054 ± 208,2	60

FIGURA 145

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

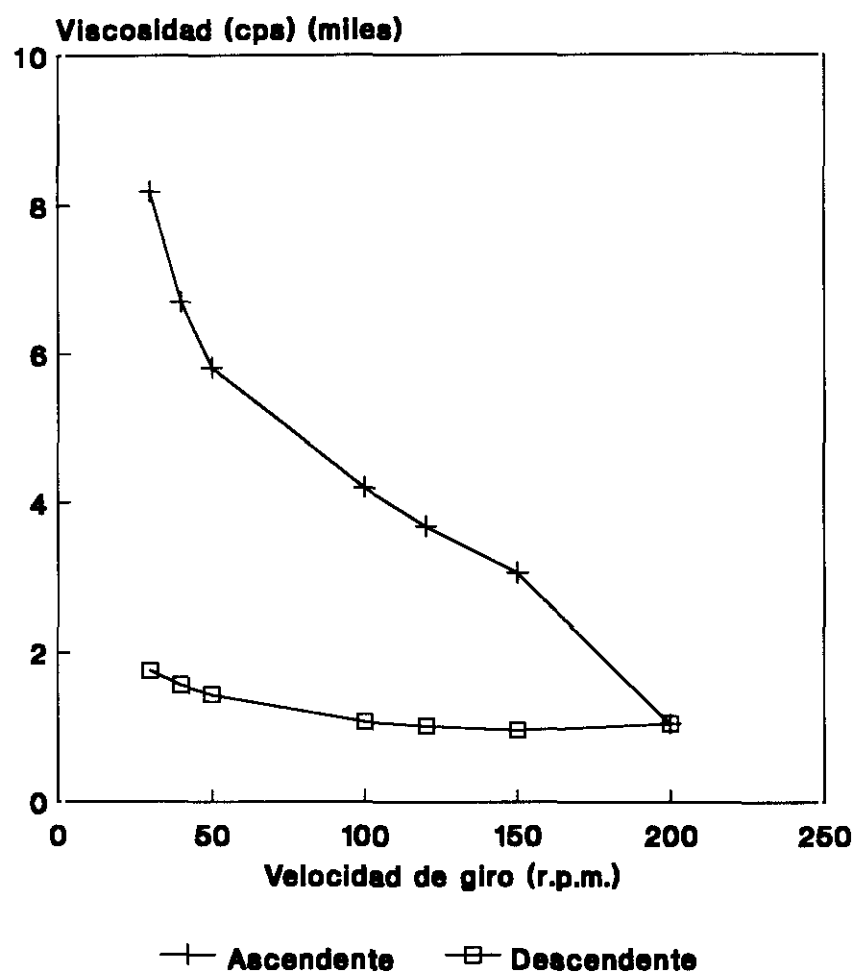


TABLA CLXXI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	34,6 ± 0,4	9042 ± 92,2	5425 ± 55,5	60
40,0	35,7 ± 0,4	7020 ± 72,3	5616 ± 58,0	80
50,0	36,7 ± 0,1	5774 ± 16,4	5774 ± 16,4	100
100,0	50,8 ± 0,4	3996 ± 33,3	7993 ± 65,9	200
120,0	52,8 ± 0,5	3463 ± 31,2	8312 ± 76,2	240
150,0	57,9 ± 0,4	3035 ± 18,7	9105 ± 57,2	300
200,0	18,6 ± 0,5	730,7 ± 21,1	2923 ± 84,9	400
150,0	14,9 ± 0,7	780,4 ± 37,2	2341 ± 111,3	300
120,0	12,6 ± 0,7	824,7 ± 46,5	1979 ± 112,1	240
100,0	11,2 ± 0,4	879,6 ± 28,9	1759 ± 57,7	200
50,0	7,4 ± 0,4	1161 ± 58,4	1161 ± 58,4	100
40,0	6,5 ± 0,2	1282 ± 50,2	1025 ± 40,5	80
30,0	5,7 ± 0,2	1489 ± 53,5	893,1 ± 32,0	60

TABLA CLXXII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	30,0 ± 0,3	7844 ± 86,5	4706 ± 52,0	60
40,0	30,2 ± 0,2	5932 ± 32,2	4746 ± 26,2	80
50,0	31,8 ± 0,2	4994 ± 23,5	4994 ± 23,5	100
100,0	43,0 ± 1,0	3377 ± 79,0	6755 ± 157,4	200
120,0	45,4 ± 1,6	2967 ± 115,0	7121 ± 275,3	240
150,0	48,6 ± 1,1	2545 ± 61,6	7635 ± 184,5	300
200,0	16,1 ± 0,7	632,0 ± 26,5	2528 ± 106,1	400
150,0	12,1 ± 0,8	635,0 ± 41,6	1905 ± 124,6	300
120,0	10,3 ± 0,8	675,9 ± 52,0	1622 ± 125,2	240
100,0	9,1 ± 0,6	711,8 ± 44,8	1424 ± 89,7	200
50,0	6,1 ± 0,4	962,5 ± 57,3	962,5 ± 57,3	100
40,0	5,5 ± 0,5	1074 ± 80,9	859,2 ± 64,8	80
30,0	4,7 ± 0,3	1233 ± 70,5	739,7 ± 42,2	60

TABLA CLXXIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-52.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
30,0	26,7 ± 0,8	6963 ± 236,1	4178 ± 141,6	60
40,0	25,5 ± 0,4	5005 ± 93,9	4004 ± 74,8	80
50,0	24,9 ± 0,5	3901 ± 83,1	3901 ± 83,1	100
100,0	30,5 ± 1,0	2399 ± 82,1	4798 ± 163,9	200
120,0	28,5 ± 1,3	1866 ± 87,1	4477 ± 209,3	240
150,0	25,0 ± 1,8	1313 ± 94,0	3937 ± 281,6	300
200,0	21,9 ± 0,1	860,0 ± 4,8	3440 ± 19,0	400
150,0	16,6 ± 0,7	866,0 ± 36,1	2598 ± 108,5	300
120,0	14,0 ± 0,2	920,1 ± 16,4	2208 ± 39,6	240
100,0	12,7 ± 0,3	999,7 ± 27,9	1999 ± 55,9	200
50,0	9,5 ± 0,4	1485 ± 64,9	1485 ± 64,9	100
40,0	8,7 ± 0,4	1705 ± 92,5	1364 ± 74,1	80
30,0	7,9 ± 0,4	2065 ± 122,5	1239 ± 73,2	60

FIGURA 146

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

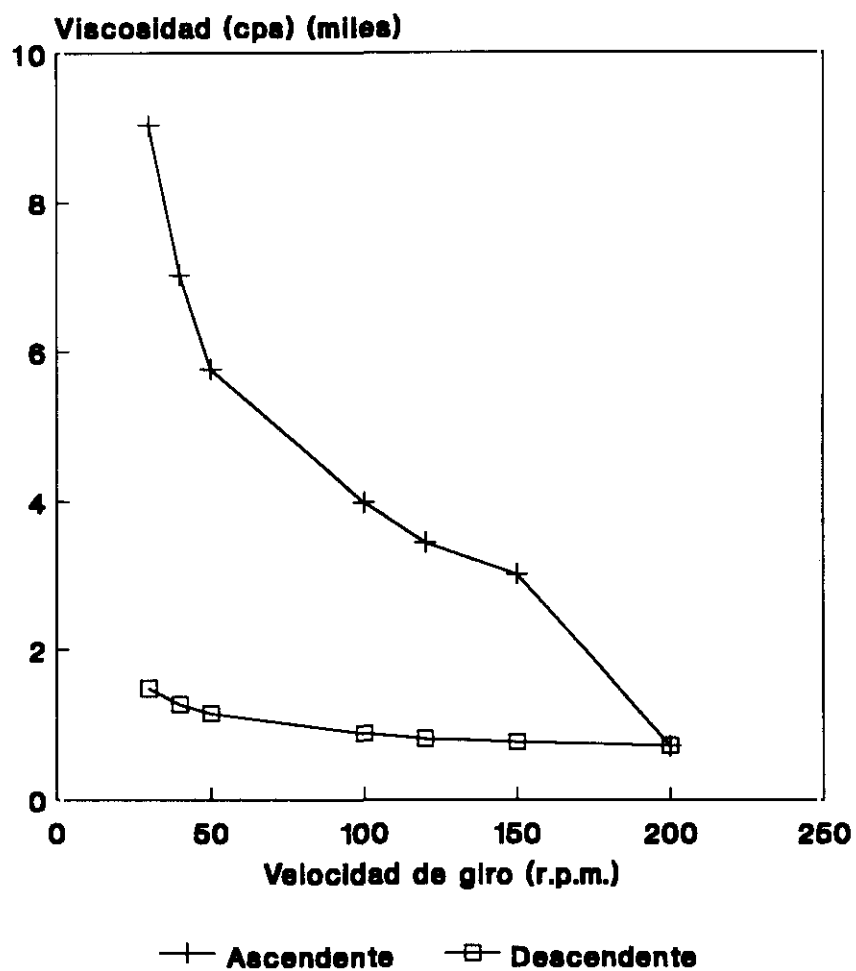


FIGURA 147

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

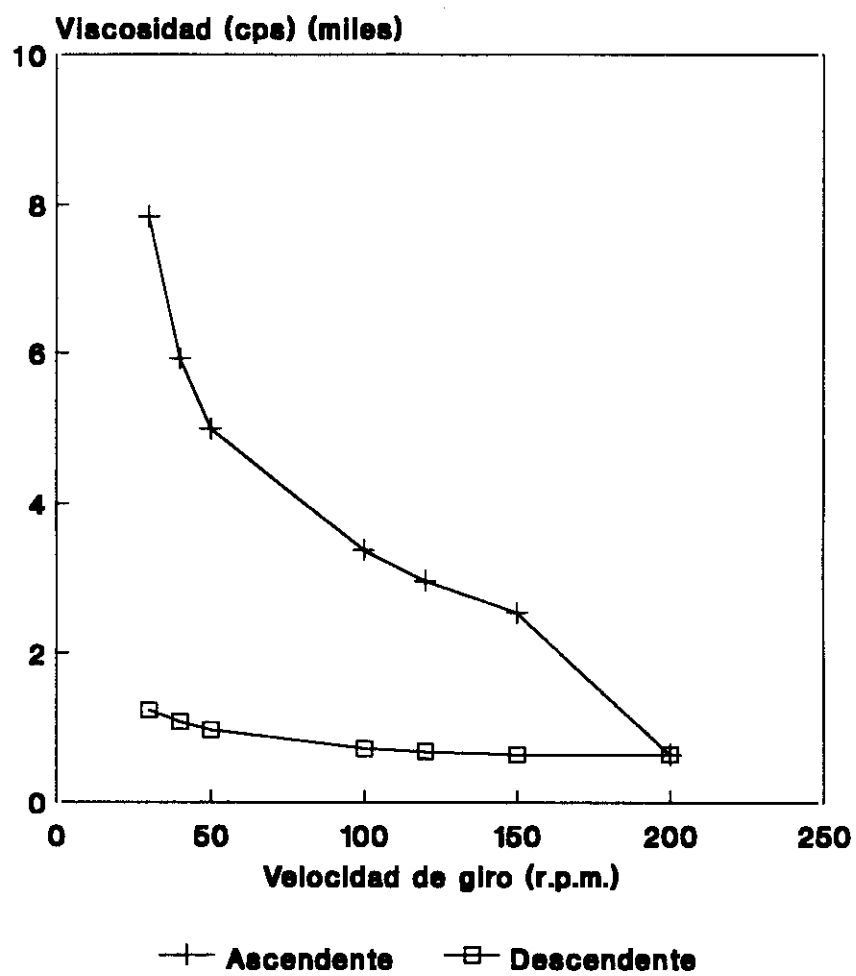
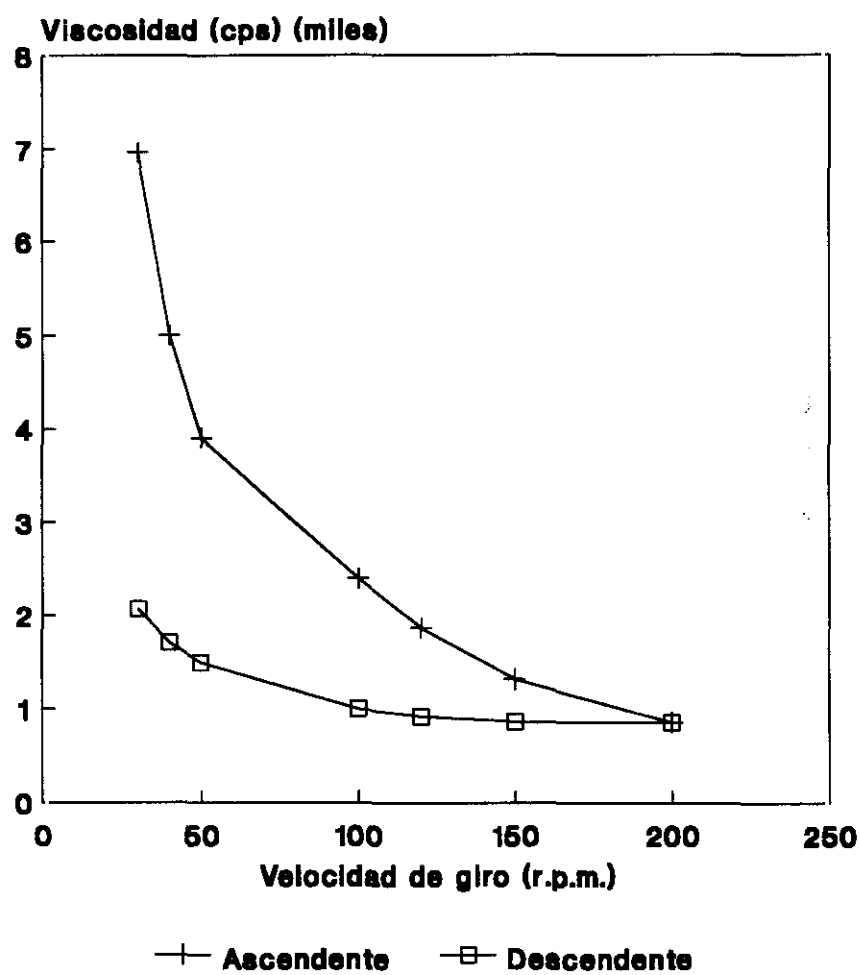


FIGURA 148

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en los ensayos fue el CP-52.

Los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente, se exponen en la tabla CLXX y el reograma correspondiente se representa en la figura 145. A la velocidad de giro de 150 r.p.m., la torsión es máxima, y la viscosidad es de 3.076 cps. El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico, tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,18.

En las tablas CLXXI, CLXXII y CLXXIII se presentan los valores medios obtenidos en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. Los reogramas correspondientes se muestran en las figuras 146, 147 y 148.

A temperatura ambiente y a 35° C, la torsión presenta un valor máximo a la velocidad de giro de 150 r.p.m. y la viscosidad es de 3.035 cps y 2.545 cps, respectivamente. A 45° C, la máxima torsión se produce a 100 r.p.m. y la viscosidad es de 2.399 cps.

La viscosidad es similar en el vehículo de la formulación y en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, mientras que a 35° C y 45° C se produce una ligera disminución en la viscosidad que está en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

El comportamiento reológico corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, con señalada tixotropía y un índice tixotrópico medio de 1,14; 1,17 y 1,62 en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente.

Debido a la rotación del dispositivo que produce una alteración en la estructura no recuperable durante el ensayo, se manifiesta una acentuada disminución de la fuerza de deformación y de la viscosidad a partir de la velocidad de giro de 150 r.p.m. en las muestras sometidas a temperatura ambiente y 35° C, y a partir de 100 r.p.m en las muestras situadas a 45° C.

7.8.2.6 Granulometría

TABLA CLXXIV

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	37,74	29,66	1,43	1,07
1,0 - 2,0	28,26	26,19	3,68	3,43
2,0 - 3,0	9,53	12,75	4,00	5,03
3,0 - 4,0	7,81	10,99	6,48	8,67
4,0 - 5,0	5,36	7,62	7,22	9,72
5,0 - 6,0	3,59	5,01	7,30	9,55
6,0 - 7,0	2,47	2,91	6,99	7,71
7,0 - 8,0	1,35	1,36	5,10	4,82
8,0 - 9,0	0,85	0,93	4,20	4,23
9,0 - 10,0	0,52	0,57	3,16	3,26
10,0 - 20,0	2,16	1,74	26,14	19,24
20,0 - 30,0	0,23	0,17	9,23	5,98
30,0 - 40,0	0,08	0,04	6,30	3,25
40,0 - 50,0	0,02	0,05	2,71	6,47
50,0 - 60,0	0,02	0,01	3,28	2,86
60,0 - 70,0	0,00	0,00	0,92	0,89
70,0 - 80,0	0,00	0,00	0,00	0,00
80,0 - 90,0	0,00	0,00	0,58	0,84
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,00	0,63
100,0 - 150,0	0,00	0,00	1,27	2,33

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,39 \pm 3,02	2,64 \pm 2,94	2,51 \pm 2,98	3,85 \pm 3,35	3,95 \pm 3,21	3,90 \pm 3,28

TABLA CLXXV

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	36,48	41,52	1,44	1,63
1,0 - 2,0	31,68	26,79	4,49	3,90
2,0 - 3,0	10,57	10,13	4,66	4,32
3,0 - 4,0	7,69	7,32	6,65	6,29
4,0 - 5,0	5,04	5,50	7,06	7,62
5,0 - 6,0	2,48	2,93	5,29	6,22
6,0 - 7,0	1,87	1,81	5,56	5,28
7,0 - 8,0	1,18	1,24	4,61	4,78
8,0 - 9,0	0,71	0,70	3,64	3,50
9,0 - 10,0	0,48	0,49	3,01	3,09
10,0 - 20,0	1,46	1,23	18,76	15,78
20,0 - 30,0	0,21	0,19	8,16	7,41
30,0 - 40,0	0,08	0,06	6,40	4,85
40,0 - 50,0	0,04	0,04	6,29	6,27
50,0 - 60,0	0,02	0,04	3,40	8,46
60,0 - 70,0	0,01	0,01	3,81	2,32
70,0 - 80,0	0,01	0,01	2,60	2,89
80,0 - 90,0	0,00	0,00	1,36	1,63
90,0 - 100,0	0,00	0,00	0,30	2,17
100,0 - 150,0	0,00	0,00	2,52	1,60

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,24 \pm 3,03	2,21 \pm 3,08	2,22 \pm 3,05	3,77 \pm 3,39	3,79 \pm 3,46	3,78 \pm 3,42

TABLA CLXXVI

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

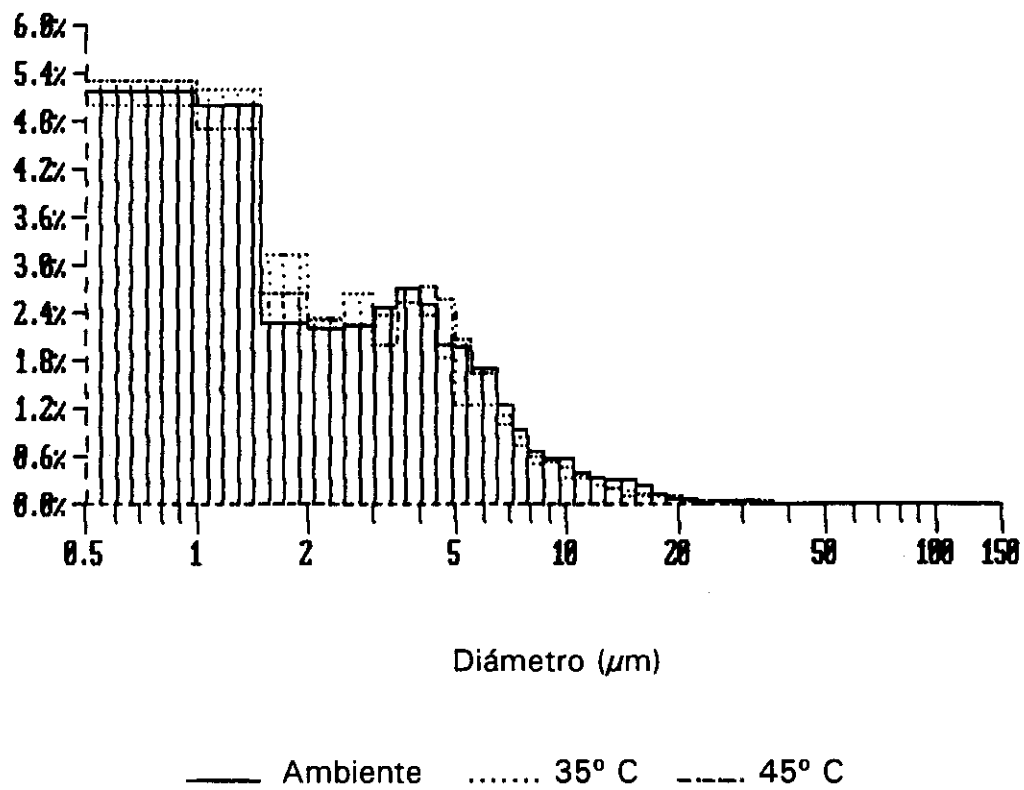
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	38,67	35,98	1,23	1,59
1,0 - 2,0	28,12	32,52	3,17	5,09
2,0 - 3,0	9,78	11,05	3,41	5,29
3,0 - 4,0	6,85	7,39	4,81	7,04
4,0 - 5,0	6,27	5,01	7,14	7,87
5,0 - 6,0	3,74	3,09	6,36	7,39
6,0 - 7,0	2,05	1,73	4,83	5,68
7,0 - 8,0	1,05	0,78	3,30	3,40
8,0 - 9,0	0,72	0,46	2,92	2,57
9,0 - 10,0	0,57	0,40	2,90	2,83
10,0 - 20,0	1,73	1,30	17,73	17,16
20,0 - 30,0	0,22	0,17	7,44	7,80
30,0 - 40,0	0,11	0,03	7,61	3,15
40,0 - 50,0	0,06	0,03	7,10	5,36
50,0 - 60,0	0,03	0,02	4,36	4,89
60,0 - 70,0	0,01	0,01	3,53	3,06
70,0 - 80,0	0,01	0,01	2,53	3,41
80,0 - 90,0	0,01	0,00	3,33	2,30
90,0 - 100,0	0,00	0,00	1,89	1,00
100,0 - 150,0	0,01	0,00	4,42	3,11

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,37 \pm 3,47	2,16 \pm 2,85	2,26 \pm 3,16	4,20 \pm 3,93	3,57 \pm 3,18	3,88 \pm 3,55

FIGURA 149

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en número obtenida en la formulación almacenada durante seis meses.



Conclusión parcial

En las tablas CLXXIV, CLXXV y CLXXVI se exponen los datos de la distribución en número y área del tamaño de partícula, para las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se agrupan los resultados estadísticos correspondientes a los diámetros medios de longitud y área.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, el porcentaje mayoritario de partículas en la distribución en número se encuentra en el intervalo de 0-4 μm , y en la distribución en área, el mayor número de partículas está comprendido en el intervalo de 10-20 μm . El diámetro medio de longitud es de 2,51 μm y el diámetro medio de área es de 3,9 μm .

En las muestras a 35° C, el porcentaje de partículas en la distribución en número se sitúa principalmente en el intervalo de 0-3 μm y en la distribución en área en el intervalo de 10-20 μm . El diámetro medio de longitud es de 2,22 μm y el diámetro medio de área es de 3,78 μm .

En las muestras a 45° C, la distribución de partículas en número y en área es semejante a la obtenida cuando las muestras se almacenaban a 35° C. El diámetro medio de longitud es de 2,26 μm y el diámetro medio de área es de 3,88 μm .

Los valores de los diámetros medios apenas se afectan por la temperatura de almacenamiento.

En la figura 149 se representa el histograma de frecuencias del tamaño de partículas en la distribución en número, para las muestras sometidas a las tres temperaturas. Se observa que el perfil de distribución es similar en las diferentes temperaturas de ensayo.

7.8.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CLXXVII

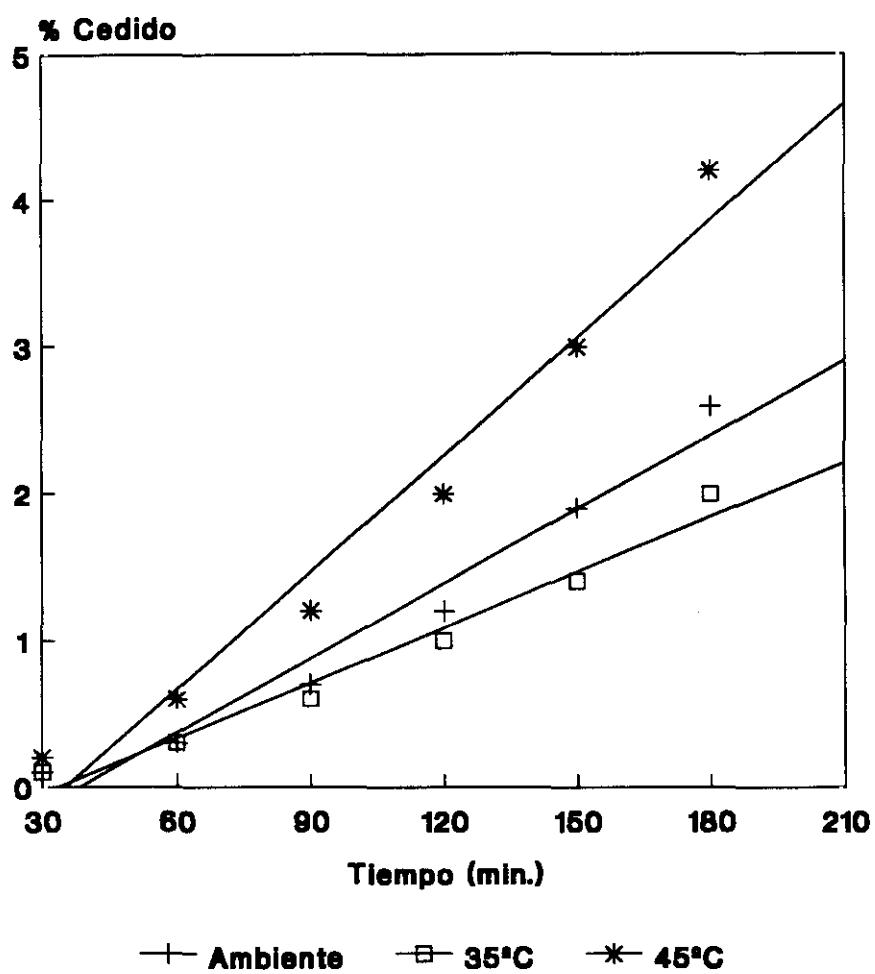
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,2 \pm 0,0
60	0,3 \pm 0,1	0,3 \pm 0,0	0,6 \pm 0,1
90	0,7 \pm 0,1	0,6 \pm 0,0	1,2 \pm 0,3
120	1,2 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	2,0 \pm 0,5
150	1,9 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2	3,0 \pm 0,8
180	2,6 \pm 0,1	2,0 \pm 0,2	4,2 \pm 1,1

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,62	- 0,44	- 0,89
b	0,02	0,01	0,03
r	0,983	0,986	0,983
ORDEN UNO			
a	0,08	0,07	0,18
b	0,02	0,02	0,02
r	0,972	0,971	0,981
HIGUCHI			
a	- 1,93	- 1,44	- 2,93
b	0,31	0,24	0,48
r	0,953	0,959	0,953

FIGURA 150

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza del factor temperatura de almacenamiento, para las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se realizó con las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para todas las variables de estudio, con un nivel de significación $p < 0,01$ para la cesión después de una hora y la pendiente, y con un nivel de significación $p < 0,05$ para la cesión a las dos y tres horas y la ordenada en el origen del ajuste lineal.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se hallaron diferencias significativas en la cesión después de una, dos y tres horas, entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C; solamente se observaron diferencias significativas en el valor de la ordenada entre 35° C y 45° C.

Conclusión parcial

En la tabla CLXXVII se muestran los datos de cesión del ketoprofeno a través de membrana después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno a las tres horas de ensayo, fue alrededor del 2 % en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, aumentando aproximadamente hasta un 4 % en las muestras sometidas a 45° C. La ecuación de orden cero fue la que presentó el mejor ajuste cinético.

La representación gráfica de la cesión del ketoprofeno, después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio, se realiza en la figura 150. Se detecta un drástico incremento de la velocidad de difusión del principio activo en las muestras almacenadas a 45° C.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA
FORMULACIÓN VIII

- El principio activo se mantiene estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C. Por el contrario, a 45° C se detecta un proceso degradativo muy lento.
- Los caracteres organolépticos iniciales, se conservan durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Por el contrario, a 35° C y 45° C se observa exudación y ausencia de homogeneidad a partir del quinto mes de almacenamiento. El pH tiende a incrementarse en el transcurso del estudio.
- La consistencia aumenta en las muestras almacenadas a 35° C, aunque se conserva el comportamiento penetrométrico inicial. Por el contrario, en las muestras almacenadas a 45° C se altera el comportamiento penetrométrico y disminuye la velocidad de penetración.
La velocidad de penetración presentó un valor semejante al de las Formulaciones I y II.
El valor de la ordenada en el origen del ajuste logarítmico fue similar al obtenido en las Formulaciones III y IV.
- La extensibilidad es similar en las muestras almacenadas a las diferentes temperaturas de estudio. La pendiente del ajuste lineal fue semejante a la obtenida en la Formulación IV.
- La fluidez del vehículo de la formulación no se afecta por el almacenamiento a temperaturas elevadas.
- El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico. Se observa una disminución en la viscosidad aparente, que está en función del incremento de la temperatura de almacenamiento.

- El tamaño de partícula es semejante en las muestras sometidas a las diferentes temperaturas de estudio.
- La cesión a través de membrana del ketoprofeno se ajustó al modelo cinético de orden cero y se detectó un incremento en la velocidad de liberación del principio activo en las muestras almacenadas a 45° C.
El ketoprofeno cedido después de una hora de ensayo fue similar al liberado por las Formulaciones IV, V, VI y VII.
La liberación de ketoprofeno transcurridas dos horas de ensayo fue similar a la observada en las Formulaciones V, VI y VII.
El ketoprofeno cedido a las tres horas de ensayo fue similar al liberado por las Formulaciones V y VII.
La velocidad de liberación del ketoprofeno fue semejante al obtenido en la Formulación VII.

7.9 Formulación IX

7.9.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

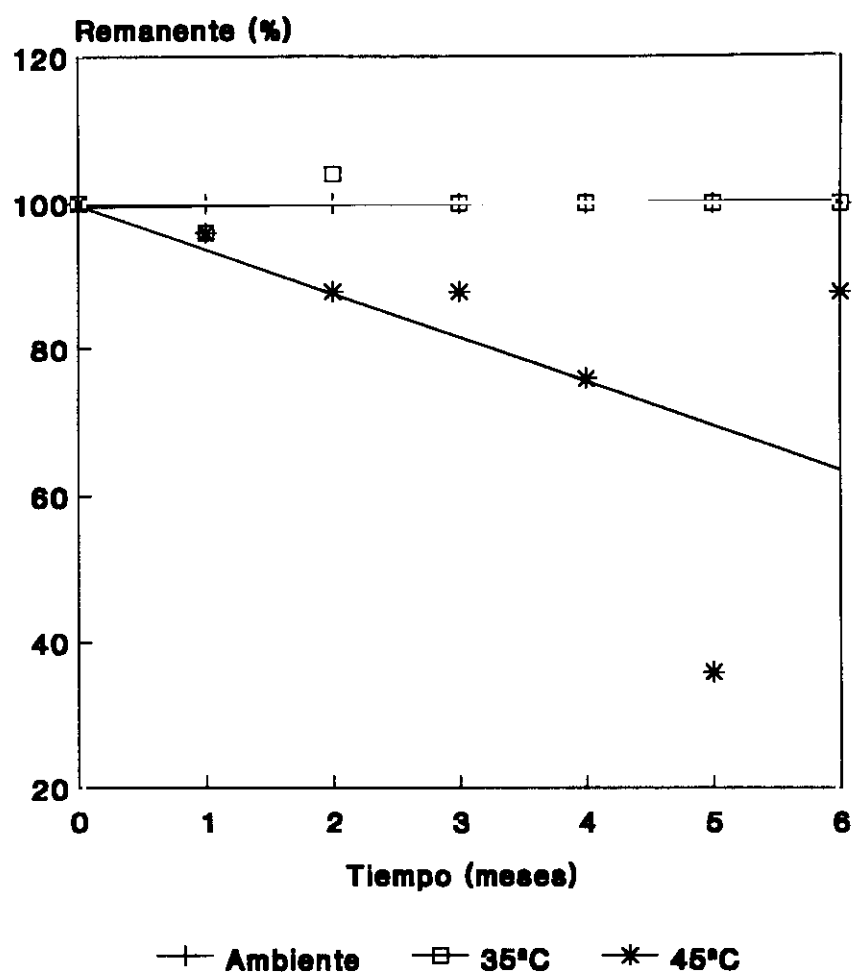
TABLA CLXXVIII

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,688	0,691	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,675	0,680	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,628	0,670	2,3	2,5	2,4 (96,0) \pm 0,1
	45	0,639	0,645	2,4	2,4	2,4 (96,0) \pm 0,0
2	21 - 25	0,691	0,690	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,725	0,675	2,7	2,5	2,6 (104) \pm 0,1
	45	0,586	0,612	2,2	2,3	2,2 (88,0) \pm 0,1
3	21 - 25	0,691	0,691	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,715	0,682	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,1
	45	0,587	0,588	2,2	2,2	2,2 (88,0) \pm 0,0
4	21 - 25	0,688	0,690	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,683	0,686	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,525	0,540	1,9	2,0	1,9 (76,0) \pm 0,1
5	21 - 25	0,689	0,690	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	35	0,685	0,688	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,215	0,618	0,8	1,1	0,9 (36,0) \pm 0,2
6	21 - 25	0,704	0,689	2,6	2,5	2,5 (100) \pm 0,1
	35	0,682	0,684	2,5	2,5	2,5 (100) \pm 0,0
	45	0,635	0,589	2,3	2,2	2,2 (88,0) \pm 0,1

FIGURA 151

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

La tabla CLXXVIII agrupa los datos correspondientes a la valoración de ketoprofeno en las muestras almacenadas a diferentes temperaturas durante la experiencia. A temperatura ambiente y a 35° C, el contenido en ketoprofeno se mantiene inalterado durante toda la experiencia. Los cambios en la concentración que se detectaron en los primeros meses de almacenamiento, se deben a la técnica analítica ya que en los meses posteriores se mantiene la concentración inicial.

A 45° C, se aprecia a partir del segundo mes de almacenamiento una pérdida del 12% de ketoprofeno. Desde el cuarto mes de almacenamiento hasta finalizar la experiencia, se observan cambios en la concentración de ketoprofeno que se deben a una alteración en la homogeneidad de las muestras sometidas a 45° C.

El proceso degradativo que se observa a 45° C no resultó significativo en el ajuste a modelos cinéticos de orden cero y orden uno.

En la figura 151 se representan gráficamente los datos experimentales obtenidos durante el periodo de almacenamiento de seis meses a diferentes temperaturas. A temperatura ambiente y a 35° C se obtiene una recta horizontal que demuestra la estabilidad química de esta formulación durante la experiencia. A 45° C se obtiene una recta de pendiente negativa - 0,15 meses⁻¹ que representa la degradación del principio activo a esta temperatura de estudio.

7.9.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.9.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA CLXXIX

Evolución de los caracteres organolépticos durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	
Inicio del estudio		Color blanco, brillante, homogénea. Fácil aplicación, adherente, residuo oleoso.
1	21 - 25	Sin cambios
	35	Sin cambios
	45	Aumento de consistencia y menor extensibilidad
2	21 - 25	Sin cambios
	35	Sin cambios
	45	Aumento de consistencia y menor extensibilidad
3	21 - 25	Sin cambios
	35	Sin cambios
	45	Aumento de consistencia y menor extensibilidad
4	21 - 25	Sin cambios
	35	Sin cambios
	45	Aumento de consistencia y menor extensibilidad
5	21 - 25	Sin cambios
	35	Sin cambios
	45	Aumento de consistencia y menor extensibilidad
6	21 - 25	Sin cambios
	35	Sin cambios
	45	Aumento de consistencia y menor extensibilidad

Conclusión parcial

La variación en los caracteres organolépticos durante la experiencia, se muestra en la tabla CLXXIX. Los caracteres iniciales son demostrativos del contenido oleoso de la formulación y se mantienen sin cambios durante toda la experiencia a temperatura ambiente y a 35° C. El comportamiento en aplicación, que inicialmente es fácil, se altera durante el almacenamiento a 45° C debido a que el preparado aumenta su consistencia lo que dificulta su dosificación a través de la boca del tubo y su inyección cutánea.

7.9.2.2 Penetrometría

TABLA CLXXX

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (16° C)	ALMACENADO A 35° C (14° C)	ALMACENADO A 45° C (16° C)
5	229 ± 1,5	202 ± 0,7	214 ± 0,5
7	232 ± 1,3	205 ± 0,7	216 ± 0,7
10	233 ± 1,1	207 ± 0,7	218 ± 0,7
15	236 ± 1,3	209 ± 0,5	220 ± 0,7
30	240 ± 1,3	214 ± 0,5	224 ± 0,7
60	245 ± 0,5	220 ± 0,0	228 ± 1,0
120	250 ± 0,5	225 ± 0,4	232 ± 1,0

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	219,37	191,47	205,55
b	0,03	0,03	0,02
r	0,998	0,998	0,999
LOGARÍTMICO			
a	218,60	190,42	204,93
b	6,46	7,15	5,63
r	0,998	0,998	0,999

FIGURA 152

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

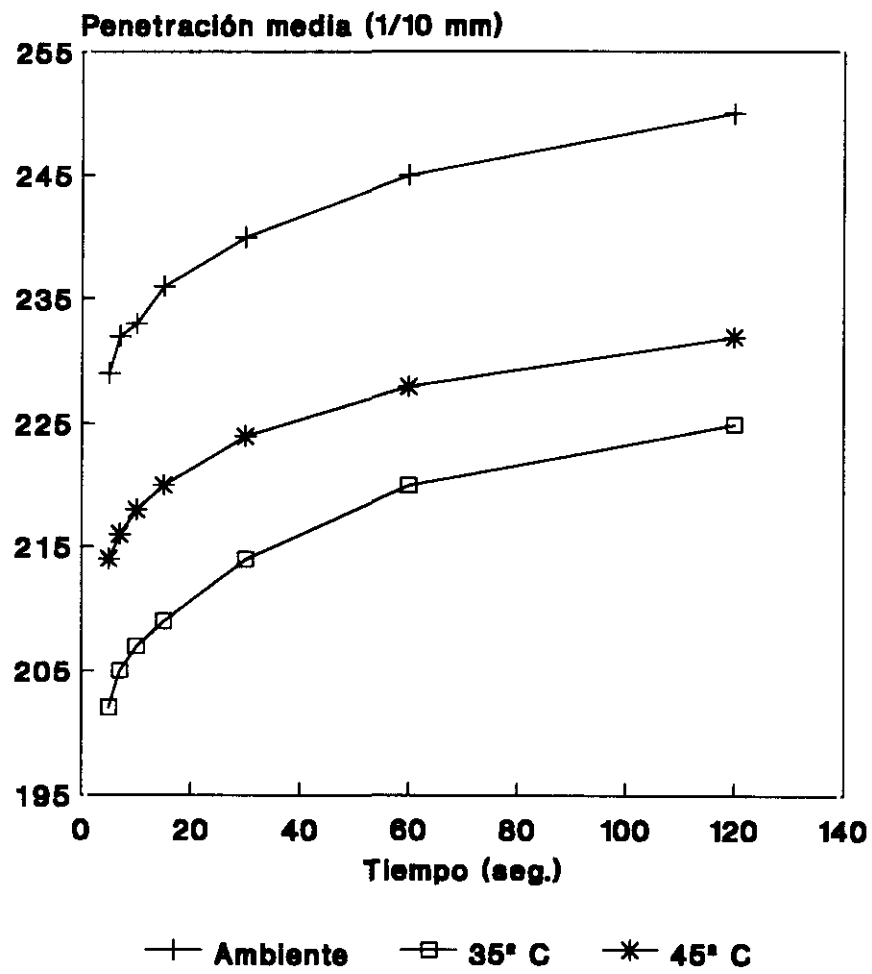


FIGURA 153

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

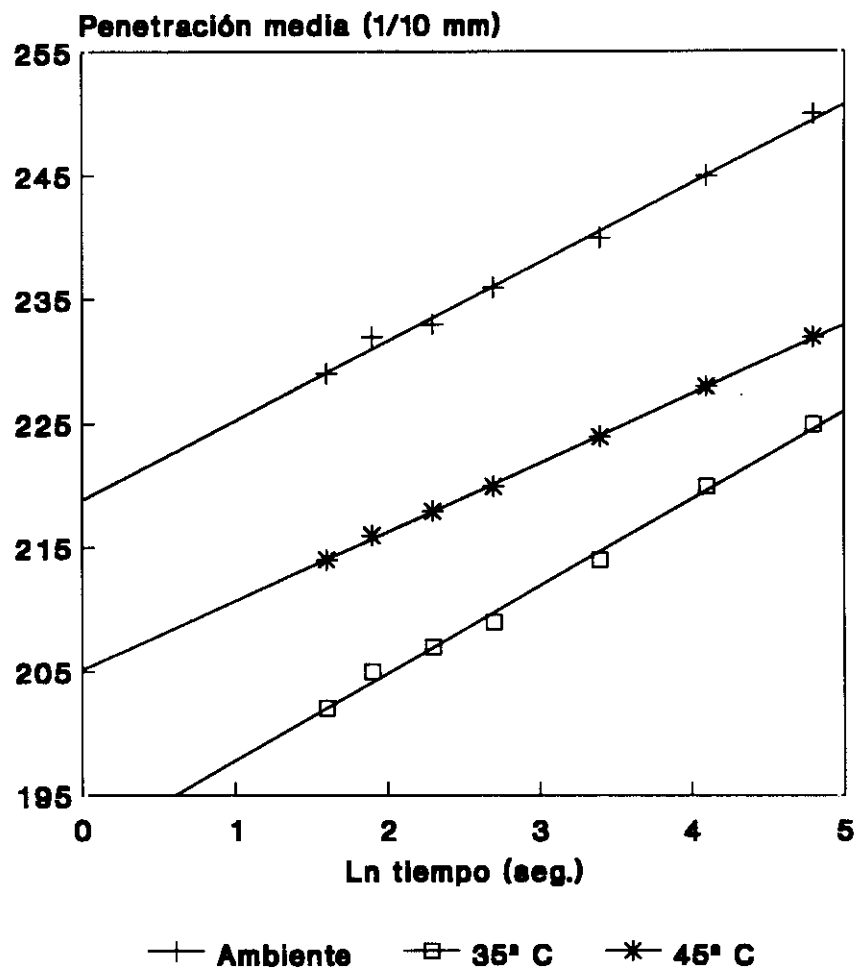


TABLA CLXXXI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (22° C)	MES 1 (22° C)	MES 2 (21° C)	MES 3 (23° C)	MES 4 (21° C)	MES 5 (25° C)	MES 6 (21° C)
5	227 ± 1,8	225 ± 2,3	233 ± 1,9	237 ± 2,4	231 ± 1,1	252 ± 2,1	226 ± 1,1
7	230 ± 1,5	227 ± 2,3	235 ± 1,6	239 ± 2,8	233 ± 1,1	254 ± 1,9	230 ± 1,6
10	232 ± 1,9	229 ± 2,3	236 ± 1,7	241 ± 1,5	235 ± 1,6	256 ± 1,8	232 ± 0,8
15	234 ± 2,0	232 ± 2,1	239 ± 1,9	245 ± 2,3	238 ± 0,7	259 ± 1,5	235 ± 0,8
30	239 ± 1,1	237 ± 1,8	243 ± 1,7	249 ± 1,1	243 ± 0,5	265 ± 1,7	241 ± 1,1
60	244 ± 1,1	242 ± 1,3	249 ± 2,1	254 ± 0,8	248 ± 1,1	270 ± 1,9	246 ± 0,8
120	249 ± 1,1	249 ± 1,3	254 ± 2,1	259 ± 0,5	254 ± 1,1	277 ± 1,8	252 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	217,05	213,31	222,29	226,38	219,73	239,51	214,83
b	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
r	0,999	0,998	0,996	0,999	0,999	0,998	0,999
LOGARÍTMICO							
a	216,70	212,25	221,46	225,53	218,77	238,46	213,69
b	6,79	7,44	6,65	6,97	7,22	7,85	7,97
r	0,999	0,997	0,995	0,999	0,998	0,997	0,999

TABLA CLXXXII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (21° C)	MES 3 (23° C)	MES 4 (28° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (25° C)
5	237 ± 0,8	237 ± 1,6	256 ± 1,6	273 ± 0,7	-	251 ± 2,0
7	239 ± 1,3	240 ± 1,5	258 ± 1,3	275 ± 0,7	-	253 ± 1,5
10	241 ± 1,1	242 ± 1,5	260 ± 1,1	277 ± 0,5	-	256 ± 1,6
15	243 ± 1,0	245 ± 1,1	262 ± 0,8	280 ± 0,5	-	259 ± 1,3
30	247 ± 1,3	249 ± 1,3	267 ± 0,5	284 ± 0,8	-	264 ± 1,3
60	252 ± 1,5	255 ± 0,8	271 ± 1,1	289 ± 0,8	-	269 ± 1,7
120	256 ± 1,1	261 ± 0,5	275 ± 1,6	294 ± 0,8	-	276 ± 1,7

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	227,79	226,10	246,74	262,76	-	239,10
b	0,02	0,03	0,02	0,02	-	0,03
r	0,999	0,998	0,999	0,999	-	0,999
LOGARÍTMICO						
a	227,15	225,14	246,14	262,08	-	238,09
b	5,99	7,34	6,04	6,59	-	7,74
r	0,999	0,998	0,999	0,999	-	0,998

TABLA CLXXXIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (21° C)	MES 2 (29° C)	MES 3 (25° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (18° C)	MES 6 (20° C)
5	201 ± 0,5	215 ± 2,3	202 ± 0,8	-	174 ± 1,5	164 ± 1,9
7	203 ± 0,8	217 ± 2,2	204 ± 0,8	-	176 ± 1,2	166 ± 1,9
10	204 ± 1,1	219 ± 2,1	205 ± 1,1	-	178 ± 1,5	168 ± 1,9
15	206 ± 1,1	220 ± 1,8	208 ± 1,5	-	180 ± 1,1	171 ± 2,2
30	210 ± 0,7	224 ± 0,8	212 ± 1,6	-	185 ± 1,3	176 ± 1,8
60	214 ± 0,7	228 ± 0,8	216 ± 1,3	-	189 ± 1,1	181 ± 1,2
120	218 ± 0,8	232 ± 2,4	220 ± 1,6	-	194 ± 1,3	186 ± 2,1

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	192,70	207,03	193,22	-	164,56	153,50
b	0,02	0,02	0,03	-	0,03	0,04
r	0,998	0,998	0,999	-	0,999	0,999
LOGARÍTMICO						
a	192,09	206,48	192,54	-	163,62	152,29
b	5,34	5,26	5,72	-	6,27	7,00
r	0,998	0,998	0,999	-	0,999	0,999

FIGURA 154

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

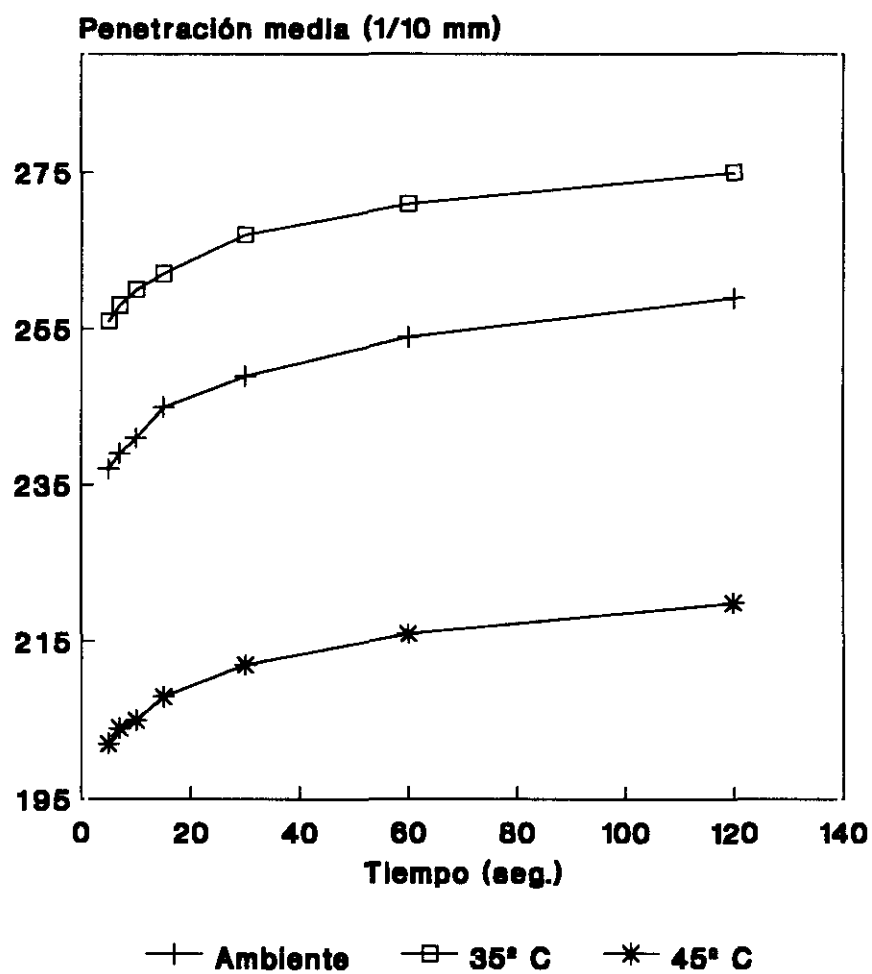


FIGURA 155

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

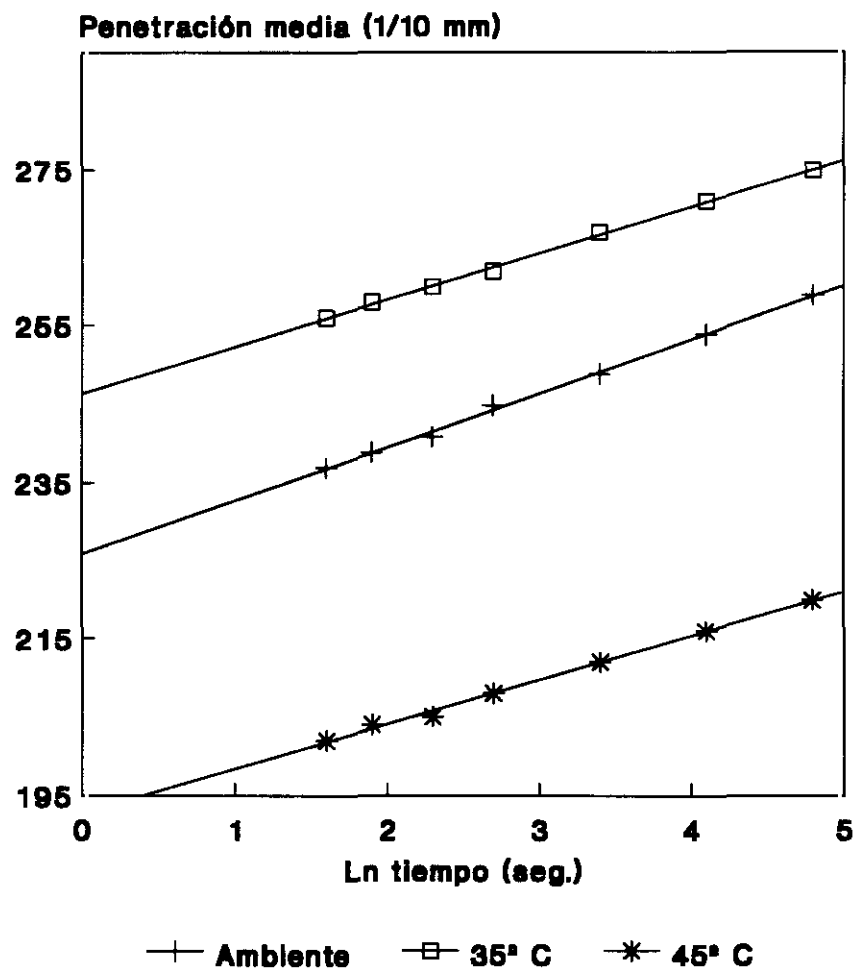


FIGURA 156

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

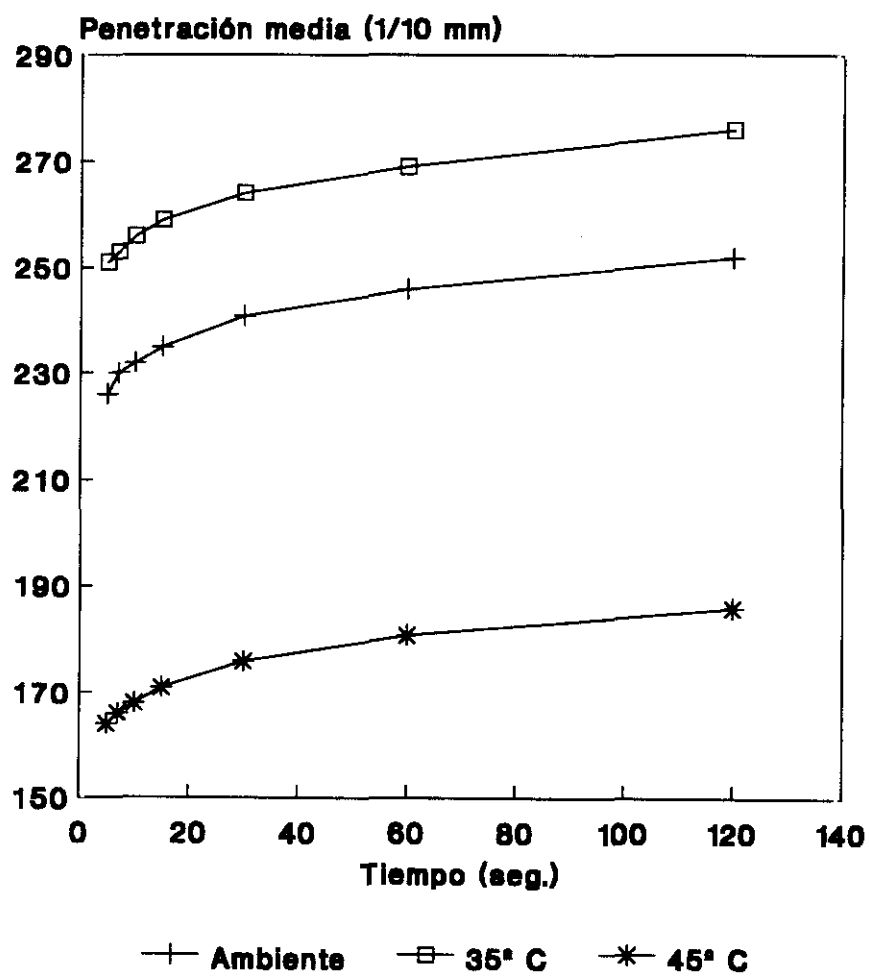
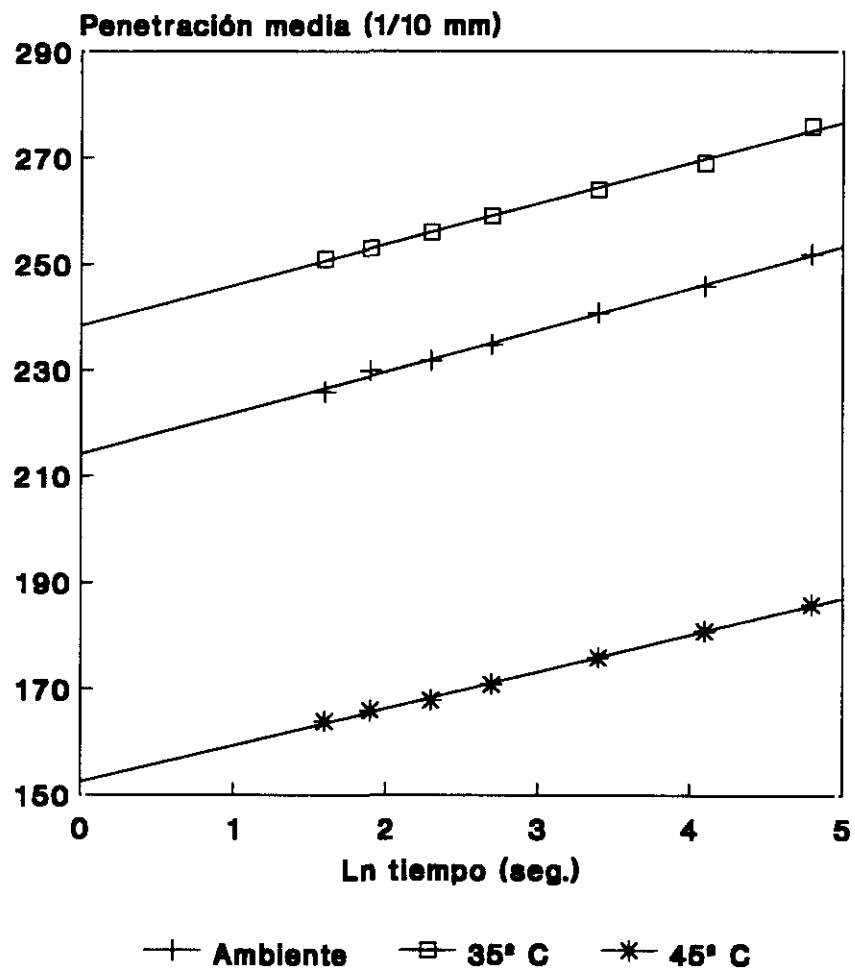


FIGURA 157

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,001$, indican diferencias altamente significativas e interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento.

Debido a la interacción significativa que existe entre los factores que influyen sobre el ensayo, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

La penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, así como la ordenada del ajuste logarítmico, presentaron diferencias altamente significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento a diferentes temperaturas.

El valor de la pendiente del ajuste logarítmico presentó diferencias significativas

durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 45° C, para un nivel de significación $p < 0,05$, y durante el almacenamiento a 35°C para un nivel de significación $p < 0,01$.

Se realizó la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé para determinar la significación o no significación, de las diferencias encontradas durante los meses de almacenamiento.

En el almacenamiento a temperatura ambiente, no se encontraron diferencias significativas entre los valores de penetración a los cinco segundos a tiempo inicial, primero, cuarto y sexto mes, ni entre los meses segundo, tercero y cuarto. La penetración a uno y dos minutos, no presentó diferencias significativas entre su valor inicial, primer y sexto mes, ni entre el segundo, cuarto y sexto mes. La pendiente no presentó diferencias significativas según la prueba de Scheffé. La ordenada tampoco presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el primer, segundo, cuarto y sexto mes.

A 35° C, la penetración a los cinco segundos y la ordenada no fueron significativamente diferentes entre el primer y segundo mes de almacenamiento. La penetración a uno y dos minutos no presentó diferencias significativas entre el tercer y sexto mes de almacenamiento. El valor de la pendiente no fue significativamente diferente entre el primer, segundo, tercero y cuarto mes, ni entre el segundo y sexto mes.

A 45° C, no se encontraron diferencias significativas en el valor de la ordenada, ni en la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, entre el primer y tercer mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

La penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, así como la ordenada,

presentaron diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,01$.

La pendiente del ajuste logarítmico presentó diferencias significativas en el primer ($p < 0,01$) y tercer mes ($p < 0,05$), mientras que en el sexto mes no se encontraron diferencias significativas.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio.

Prueba de la t de Student

La penetración a los cinco segundos y dos minutos, así como la pendiente y la ordenada en el origen no resultaron significativamente diferentes entre la Formulación IX y su vehículo. Por el contrario, la penetración a un minuto presentó diferencias significativas ($p < 0,05$).

Conclusión parcial

Las medidas penetrométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación IX, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35°C y 45°C , se presentan en la tabla CLXXX y en su parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa un aumento de la consistencia a temperaturas altas de almacenamiento.

En las figuras 152 y 153 se representan gráficamente los datos experimentales y su ajuste logarítmico. El comportamiento penetrométrico en el vehículo se mantiene a temperaturas elevadas con una velocidad de penetración similar del cono en las muestras de ensayo, obteniéndose gráficas prácticamente paralelas.

En las tablas CLXXXI, CLXXXII y CLXXXIII se exponen los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento de la Formulaci3n IX a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, as3 como su ajuste a ecuaciones.

A temperatura ambiente s3lo existen ligeras fluctuaciones en la penetraci3n del cono en las muestras, conservándose durante el periodo de almacenamiento su velocidad de penetraci3n. En el almacenamiento a elevadas temperaturas se producen diferentes cambios en la consistencia de la formulaci3n, as3 a 35° C se observa una disminuci3n de consistencia y a 45° C un aumento de la misma.

En las figuras 154 y 156 se representan gráficamente los datos experimentales obtenidos a tres y seis meses de almacenamiento bajo las diferentes temperaturas de estudio y en las figuras 155 y 157 se expone la representaci3n gráfica de su ajuste logar3tmico. Las rectas obtenidas del ajuste logar3tmico son paralelas, poseen igual pendiente, lo cual pone de manifiesto que el comportamiento penetrométrico en la Formulaci3n IX es independiente de la temperatura de almacenamiento.

7.9.2.3 Extensometría

TABLA CLXXXIV

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (17° C)	ALMACENADO A 35° C (15° C)	ALMACENADO A 45° C (17° C)
28 (P)	39 ± 6	29 ± 2	25 ± 3
50 + P	117 ± 8	89 ± 4	78 ± 5
100 + P	181 ± 19	143 ± 7	130 ± 18
200 + P	284 ± 31	226 ± 13	232 ± 15
300 + P	370 ± 35	295 ± 19	289 ± 29

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	2,08	1,36	0,95
b	0,91	0,94	1,00
r	0,996	0,996	0,997
LINEAL			
a	27,33	12,28	9,81
b	1,08	0,88	0,90
r	0,994	0,994	0,993

FIGURA 158

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

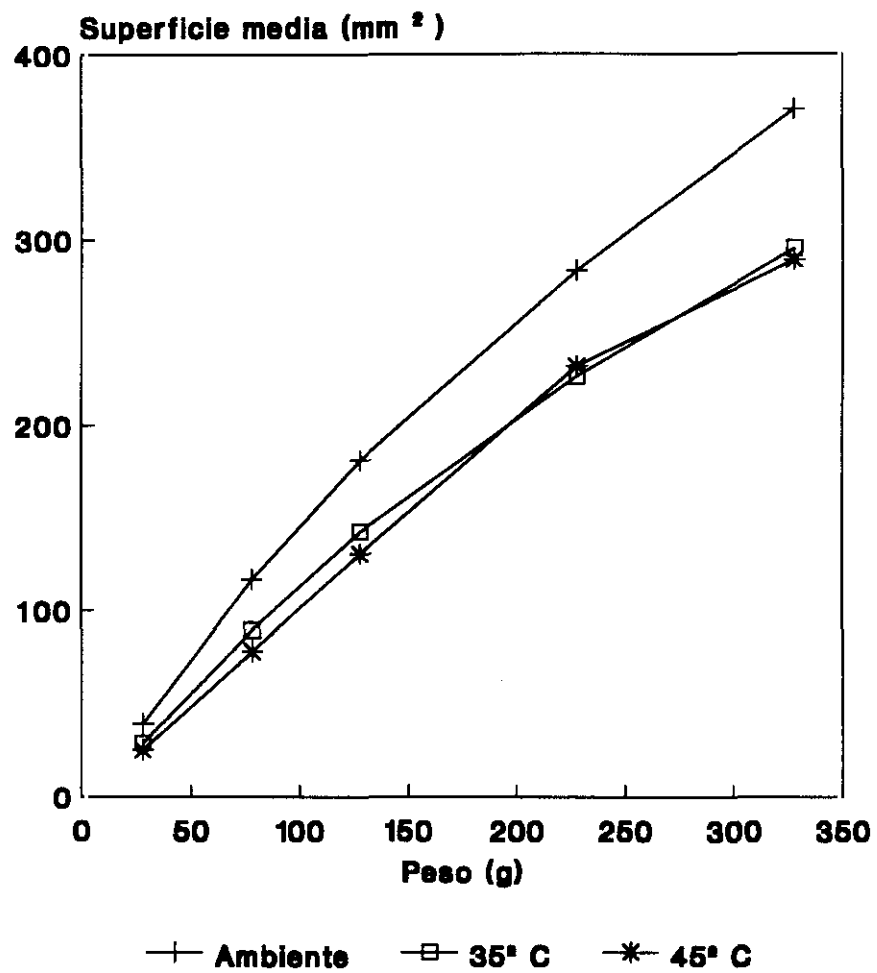


TABLA CLXXXV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (19° C)	MES 1 (20° C)	MES 2 (19° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (24° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (25° C)
28 (P)	35 ± 4	37 ± 2	35 ± 6	39 ± 8	52 ± 7	-	45 ± 6
50 + P	98 ± 10	113 ± 13	119 ± 17	132 ± 31	160 ± 15	-	148 ± 31
100+ P	153 ± 7	186 ± 13	177 ± 21	194 ± 31	224 ± 19	-	201 ± 29
200 + P	257 ± 11	295 ± 20	283 ± 23	296 ± 42	343 ± 29	-	334 ± 43
300 + P	323 ± 17	363 ± 16	343 ± 18	346 ± 20	405 ± 30	-	390 ± 15

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	1,79	1,79	1,81	2,40	3,75	-	2,76
b	0,91	0,93	0,93	0,88	0,83	-	0,88
r	0,998	0,995	0,991	0,987	0,989	-	0,989
LINEAL							
a	21,37	27,84	31,66	43,69	56,45	-	44,60
b	0,96	1,08	1,01	1,00	1,14	-	1,14
r	0,993	0,988	0,985	0,976	0,979	-	0,981

TABLA CLXXXVI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (18° C)	MES 2 (20° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (24° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (21° C)
28 (P)	31 ± 4	30 ± 4	33 ± 7	43 ± 4	-	39 ± 11
50 + P	98 ± 15	106 ± 16	110 ± 20	147 ± 9	-	131 ± 26
100 + P	154 ± 15	158 ± 24	170 ± 22	204 ± 22	-	187 ± 37
200 + P	241 ± 27	252 ± 25	275 ± 35	330 ± 31	-	309 ± 44
300 + P	305 ± 36	292 ± 20	330 ± 25	359 ± 7	-	332 ± 58

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	1,56	1,57	1,63	2,71	-	2,35
b	0,93	0,93	0,94	0,87	-	0,88
r	0,994	0,987	0,992	0,983	-	0,985
LINEAL						
a	23,89	31,26	28,17	51,46	-	45,10
b	0,90	0,86	0,98	1,05	-	0,98
r	0,991	0,977	0,985	0,964	-	0,963

TABLA CLXXXVII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (20° C)	MES 2 (25° C)	MES 3 (26° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (19° C)	MES 6 (18° C)
28 (P)	26 ± 3	28 ± 0	28 ± 0	-	20 ± 1	23 ± 3
50 + P	71 ± 9	91 ± 4	86 ± 5	-	53 ± 9	47 ± 5
100 + P	122 ± 6	153 ± 7	147 ± 6	-	98 ± 16	93 ± 9
200 + P	188 ± 17	251 ± 6	226 ± 0	-	183 ± 13	176 ± 8
300 + P	237 ± 14	272 ± 24	295 ± 16	-	235 ± 15	249 ± 29

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	1,36	1,34	1,25	-	0,66	0,80
b	0,90	0,95	0,96	-	1,02	0,98
r	0,997	0,988	0,995	-	0,998	0,992
LINEAL						
a	18,08	28,00	17,64	-	1,23	-4,53
b	0,70	0,83	0,88	-	0,74	0,78
r	0,990	0,966	0,993	-	0,995	0,998

FIGURA 159

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

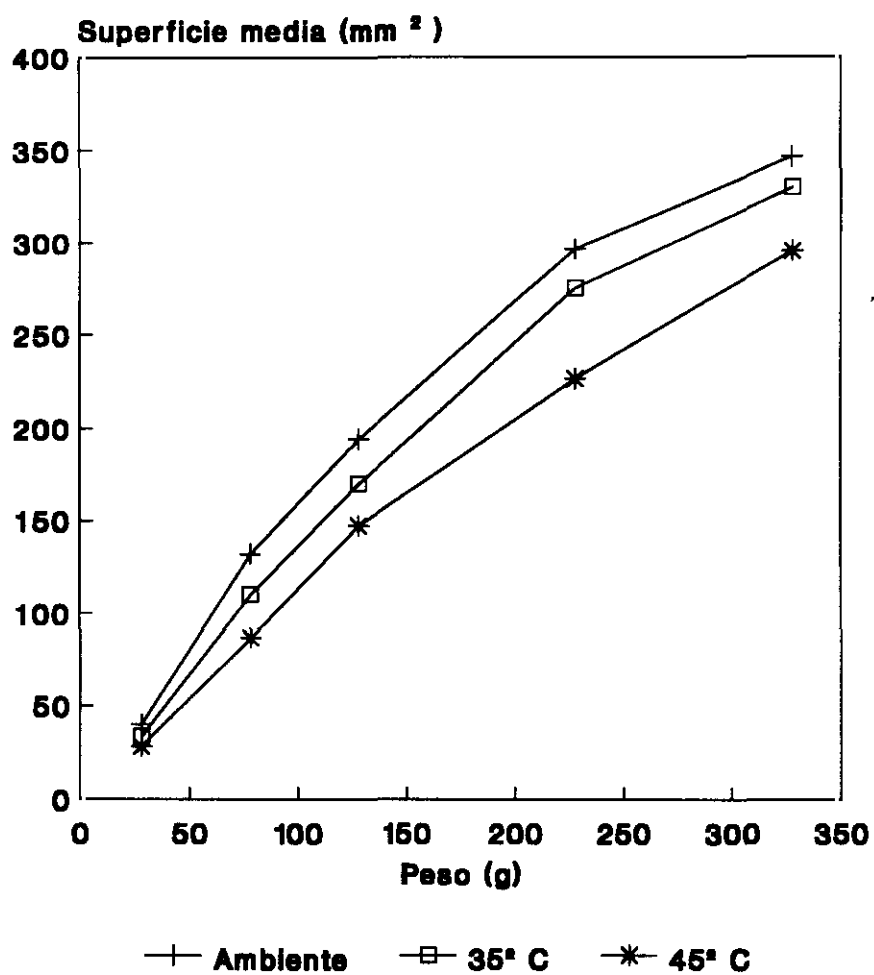
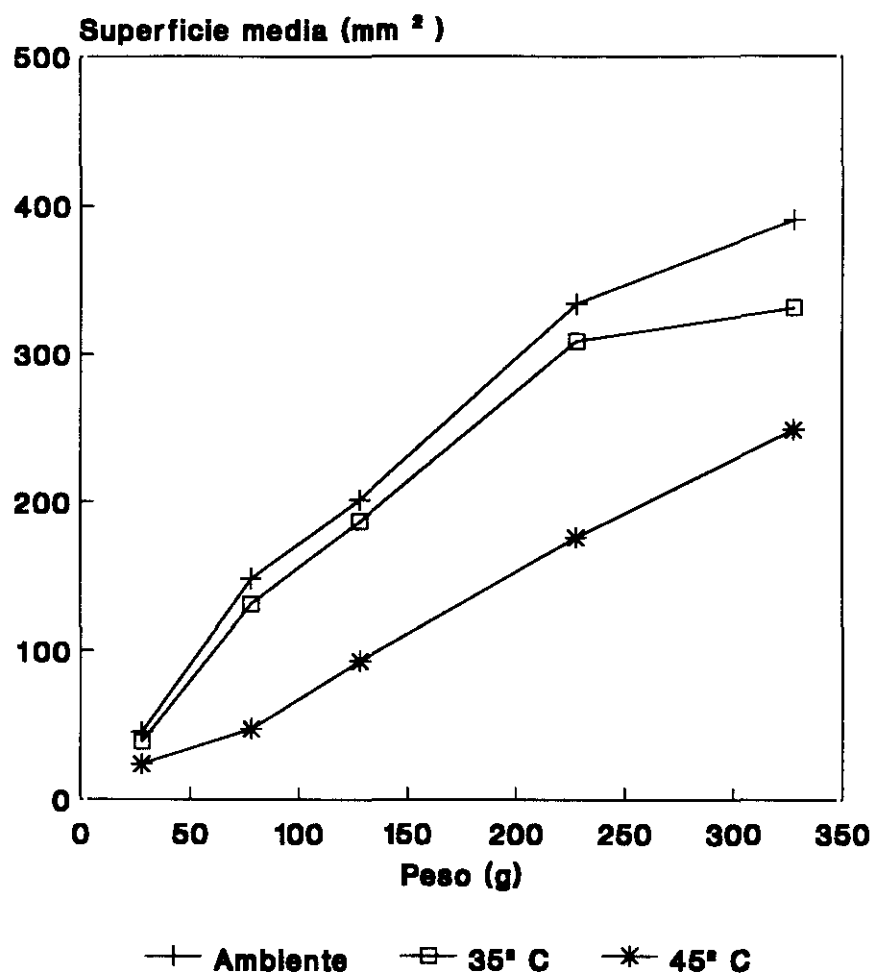


FIGURA 160

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

El factor periodo de almacenamiento no influyó significativamente sobre las variables de superficie con 100 g, ordenada y pendiente del ajuste lineal. El factor temperatura influyó significativamente sobre todas las variables, para un nivel de significación $p < 0,01$, y se obtuvo interacción significativa entre los factores.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, para un nivel de significación $p < 0,01$ en la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, índice de extensibilidad y pendiente; y para un nivel de significación $p < 0,05$ en la ordenada. Aplicada la prueba de Scheffé,

en la ordenada no se observaron diferencias significativas entre los meses de almacenamiento. La superficie con 100 g de peso solamente presentó diferencias significativas entre su valor inicial y en el cuarto mes de almacenamiento; el índice de extensibilidad y la pendiente fueron significativamente diferentes entre su valor inicial y en el cuarto y sexto mes de almacenamiento. La superficie con 300 g presentó diferencias significativas entre su valor inicial, en el cuarto y sexto mes; entre el segundo, cuarto y sexto mes, y entre el tercer y cuarto mes.

A 35° C, la superficie con 300 g de peso, la ordenada y la pendiente no presentaron diferencias significativas. La superficie con 100 g de peso y el índice de extensibilidad presentaron diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente. Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas en la superficie obtenida con 100 g de peso entre los meses de almacenamiento. El índice de extensibilidad solamente presentó diferencias significativas entre el primer, segundo y cuarto mes de almacenamiento.

A 45° C, se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el valor de todas las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie con 100 g de peso no presentó diferencias significativas entre el segundo y tercer mes, ni entre el quinto y sexto mes. El índice de extensibilidad no presentó diferencias significativas entre el primer, quinto y sexto mes. La superficie con 300 g presentó diferencias significativas entre el primer y tercer mes, y entre el tercer, quinto y sexto mes. La pendiente presentó diferencias significativas entre el primer y tercer mes, y entre el tercer y quinto mes. La ordenada no fue significativamente diferente entre el primer, segundo y tercer mes, ni entre el quinto y sexto mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante uno, tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el primer mes de almacenamiento, el valor de la ordenada no fue

significativamente diferente. Para el resto de las variables se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$).

En el tercer mes de almacenamiento, el valor de la ordenada no presentó diferencias significativas. En el resto de las variables se hallaron diferencias significativas, para un nivel de significación $p < 0,05$ en la superficie obtenida con 100 g, índice de extensibilidad y pendiente; y para un nivel de significación $p < 0,01$ en la superficie con 300 g. Aplicada la prueba de Scheffé, el valor de la pendiente no presentó diferencias significativas entre las temperaturas de almacenamiento. La superficie con 100 g y 300 g de peso, así como el índice de extensibilidad, presentaron diferencias significativas entre la temperatura ambiental y 45° C.

En el sexto mes de almacenamiento, las diferencias fueron significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se observaron diferencias significativas entre sus valores a temperatura ambiente y a 35° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Se hallaron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie con 100 g y 300 g de peso, así como el índice de extensibilidad y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre 35° C y 45° C. La ordenada fue significativamente diferente entre su valor inicial y después del almacenamiento a 45° C.

Prueba de la t de Student

Se realiza este estadístico para evaluar la significación de las diferencias entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

El índice de extensibilidad, la pendiente y la ordenada no presentaron diferencias significativas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas, para un nivel de significación $p < 0,05$, en la superficie obtenida con 100 g y 300 g.

Conclusión parcial

Los datos extensométricos obtenidos en el vehículo de la Formulación IX, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se muestran en la tabla CLXXXIV y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal. El índice de extensibilidad disminuye ligeramente a 35° C y 45° C.

En la figura 158 se representan los datos experimentales obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas de estudio. La extensibilidad disminuye a elevadas temperaturas de almacenamiento y el comportamiento extensométrico es igual entre 35° C y 45° C.

Las tablas CLXXXV, CLXXXVI y CLXXXVII exponen los datos extensométricos obtenidos a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de estas tablas se exponen los resultados correspondientes al ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad presentó un valor aproximado entre 200 mm² y 300 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, y entre 100 mm² y 200 mm² en las muestras sometidas a 45° C.

Las figuras 159 y 160 representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas. Se observa una disminución en la extensibilidad de la formulación que está en función del incremento en la temperatura de almacenamiento.

7.9.2.4 Deslizometría

TABLA CLXXXVIII

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (17° C)				Ángulo 30° (17° C)				Ángulo 40° (17° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	5 ± 1	4 ± 0	3 ± 0	-	2 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
2	10 ± 2	8 ± 1	6 ± 1	-	5 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
3	14 ± 2	12 ± 1	9 ± 2	8 ± 1	9 ± 1	5 ± 0	-	-	5 ± 0	-	-	-
4	19 ± 2	17 ± 2	13 ± 2	-	13 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
5	25 ± 3	22 ± 2	17 ± 2	13 ± 1	17 ± 1	9 ± 1	-	-	10 ± 1	-	-	-
6	31 ± 3	26 ± 2	21 ± 2	-	20 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
7	36 ± 2	30 ± 2	24 ± 2	16 ± 1	23 ± 1	13 ± 1	-	-	15 ± 0	-	-	-
8	40 ± 2	34 ± 2	26 ± 2	-	26 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
9	45 ± 2	37 ± 2	29 ± 2	19 ± 1	30 ± 1	16 ± 1	-	-	19 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-0,50	0,42	-0,39	4,30	-1,39	-0,35	-	-	-1,85	-	-	-
b	5,10	3,92	3,37	1,70	3,50	1,85	-	-	2,35	-	-	-
r	0,999	0,960	0,997	0,943	0,999	0,998	-	-	0,999	-	-	-

TABLA CLXXXIX

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (16° C)				Ángulo 30° (16° C)				Ángulo 40° (-° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	6 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	9 ± 1	6 ± 0	-	6 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
4	-	13 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	16 ± 1	11 ± 0	-	10 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
6	-	18 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	21 ± 0	14 ± 1	-	13 ± 2	-	-	-	-	-	-	-
8	-	23 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	25 ± 0	17 ± 0	-	17 ± 1	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	0,89	1,20	-	0,70	-	-	-	-	-	-	-
b	-	2,80	1,80	-	1,80	-	-	-	-	-	-	-
r	-	0,995	0,991	-	0,998	-	-	-	-	-	-	-

TABLA CXC

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45 ° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (19° C)				Ángulo 30° (19° C)				Ángulo 40° (-° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	4 ± 0	3 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	6 ± 0	5 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	9 ± 0	7 ± 0	-	-	6 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
4	12 ± 1	10 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	15 ± 1	12 ± 1	-	-	9 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
6	19 ± 1	14 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	22 ± 1	16 ± 1	-	-	12 ± 0	-	-	-	-	-	-	-
8	25 ± 2	19 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	29 ± 2	21 ± 1	-	-	16 ± 1	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-0,17	0,61	-	-	0,85	-	-	-	-	-	-	-
b	3,17	2,30	-	-	1,65	-	-	-	-	-	-	-
r	0,998	0,994	-	-	0,997	-	-	-	-	-	-	-

FIGURA 161

Representación gráfica de los datos deslizométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

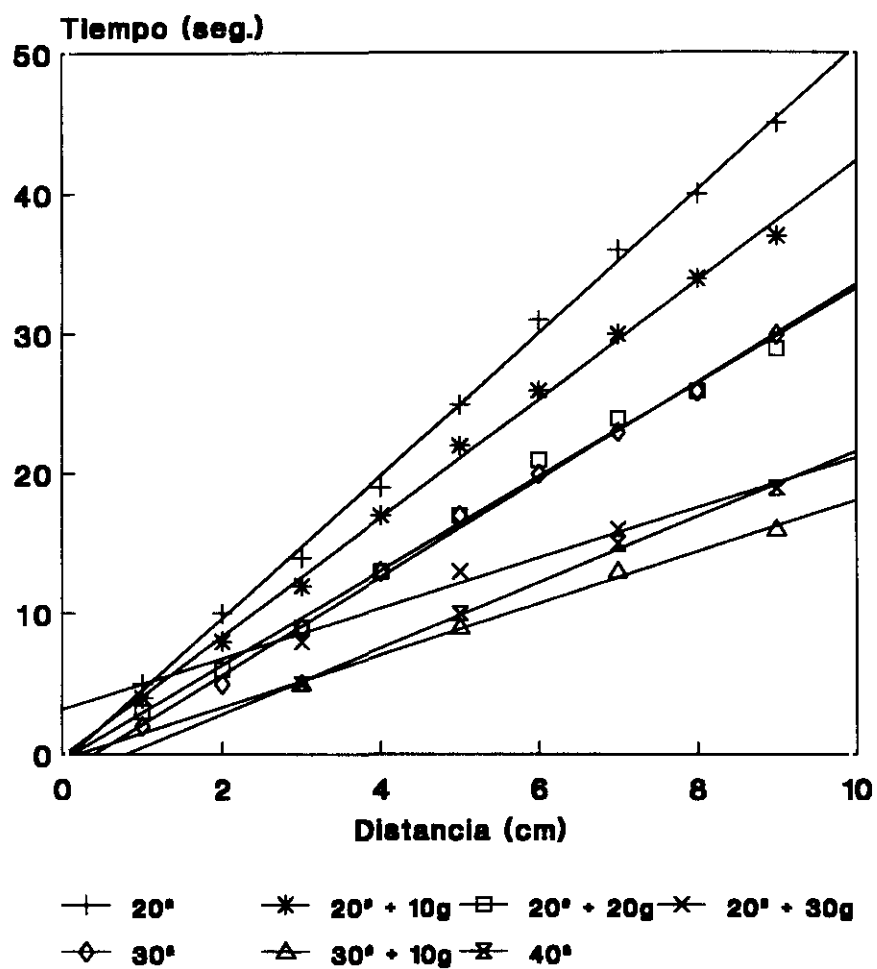


FIGURA 162

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

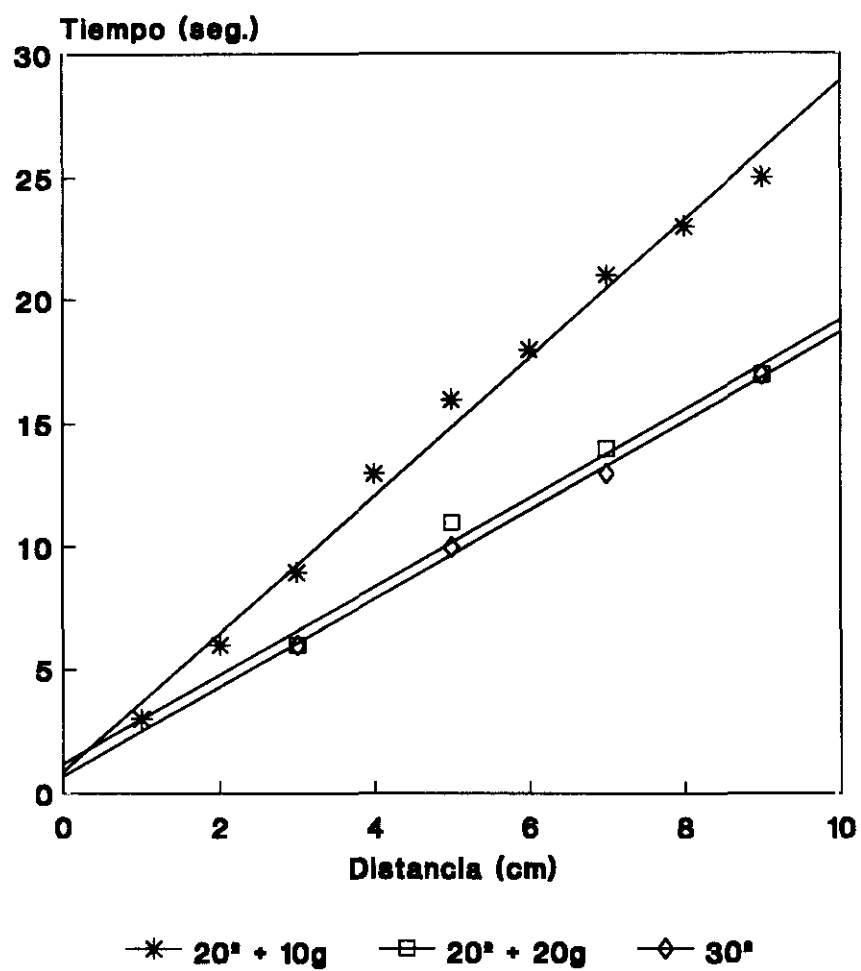
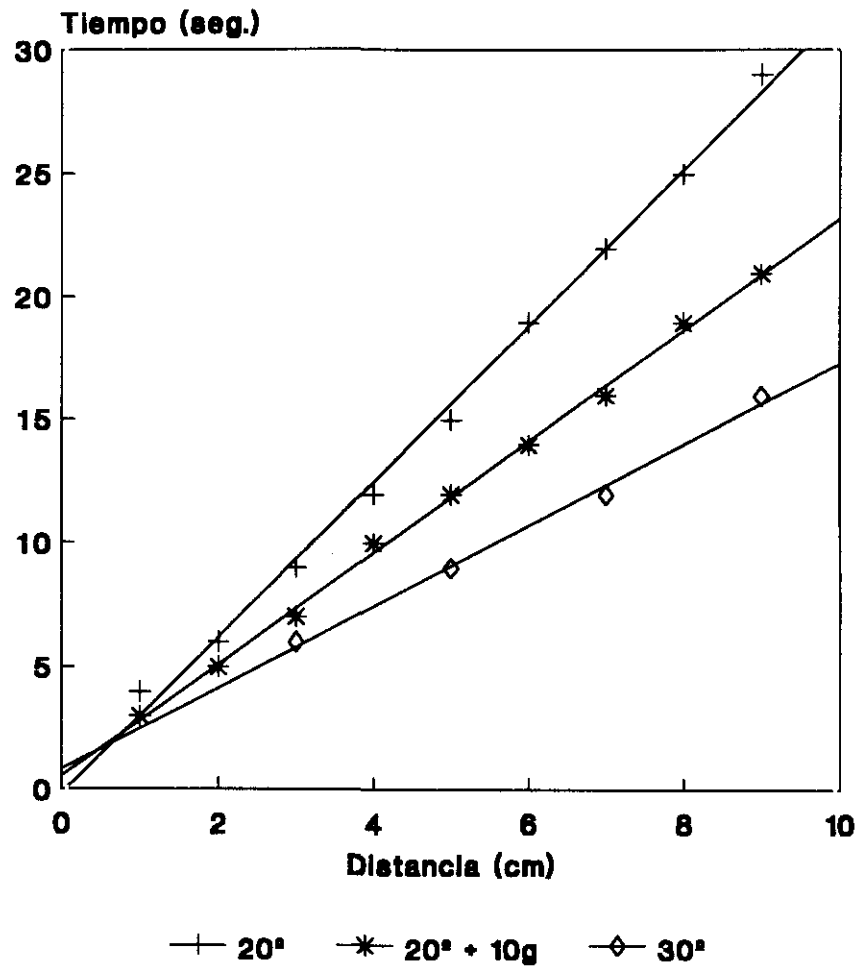


FIGURA 163

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

Los datos deslízométricos a tiempo inicial, con un ángulo de 20° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g, 20 g y 30 g, con ángulo de 30° sin sobrecarga y con peso añadido de 10 g y con un ángulo de 40° sin sobrecarga adicional, se presentan en la tabla CLXXXVIII y en su parte inferior se muestran los resultados del ajuste lineal.

El vehículo almacenado durante un mes a 35°C , inicia el deslizamiento con un ángulo de 20° y peso adicional de 10 g. En la tabla CLXXXIX se agrupan los datos obtenidos con un ángulo de 20° y pesos de 10 g y 20 g, y con un ángulo de 30° sin sobrecarga adicional.

En la tabla CXC se reúnen los datos deslízométricos obtenidos en el vehículo almacenado durante un mes a 45°C , con un ángulo de 20° sin sobrecarga y con peso adicional de 10 g y con un ángulo de 30° sin sobrecarga.

La velocidad de deslizamiento aumenta en las muestras almacenadas a temperaturas de 35°C y 45°C .

En las figuras 161, 162 y 163 se realiza la representación gráfica de los datos experimentales obtenidos a tiempo inicial y en las muestras almacenadas a 35°C y 45°C . Se observa una alteración en el comportamiento deslízométrico debido a un aumento en la fluidez del vehículo almacenado a 35°C y 45°C .

7.9.2.5 Viscosimetría

TABLA CXCI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,3	25,5 ± 0,4	88488 ± 9789	530,9 ± 58,7	0,6
0,5	28,9 ± 0,2	56764 ± 308,3	567,7 ± 3,0	1,0
0,6	32,7 ± 0,4	53586 ± 648,7	643,0 ± 7,8	1,2
0,8	40,9 ± 2,3	49855 ± 3091	797,7 ± 49,4	1,6
1,0	45,8 ± 3,5	44992 ± 3490	899,8 ± 69,8	2,0
1,5	46,3 ± 3,8	30340 ± 2483	910,2 ± 74,5	3,0
1,0	39,9 ± 6,3	39198 ± 6212	784,0 ± 124,2	2,0
0,8	40,7 ± 2,3	49960 ± 2790	799,4 ± 44,7	1,6
0,6	34,1 ± 4,4	55727 ± 7327	668,7 ± 87,9	1,2
0,5	33,7 ± 3,0	66339 ± 5854	663,4 ± 58,5	1,0
0,3	31,2 ± 2,1	102132 ± 6865	612,8 ± 41,2	0,6

FIGURA 164

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

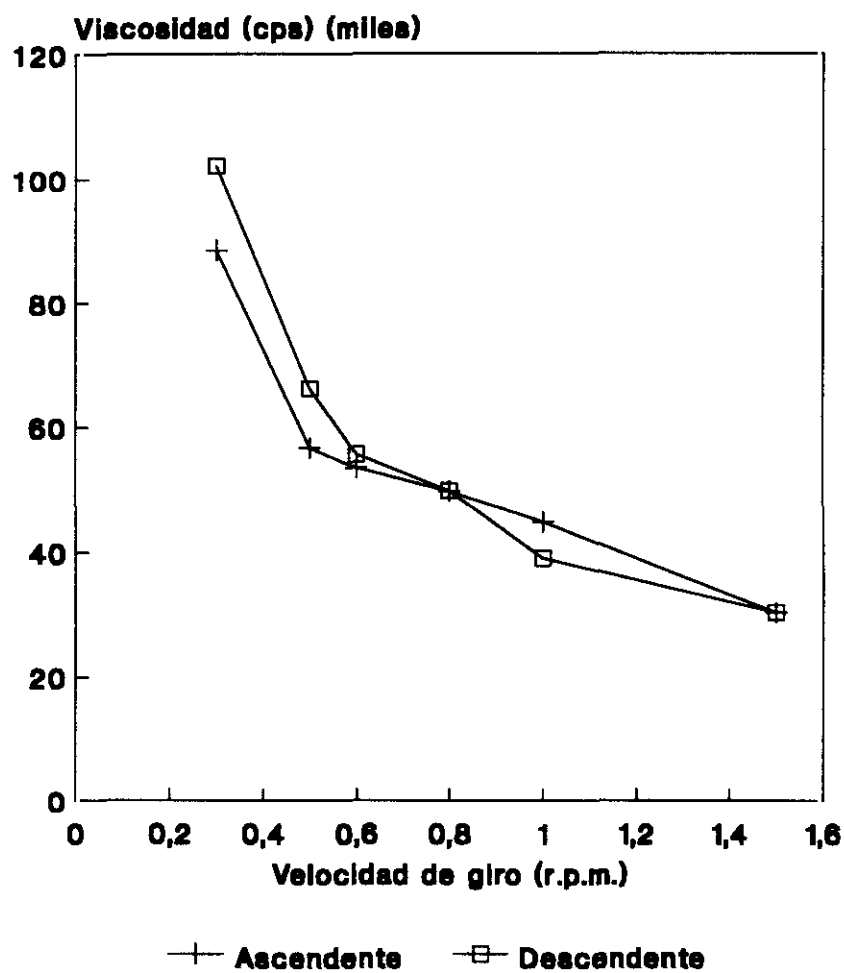


TABLA CXCI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,3	31,5 ± 2,9	103204 ± 9586	619,2 ± 57,5	0,6
0,5	39,8 ± 2,8	78134 ± 5614	781,4 ± 56,1	1,0
0,6	36,9 ± 3,3	60472 ± 5404	725,7 ± 64,8	1,2
0,8	38,0 ± 4,0	46664 ± 4906	746,6 ± 78,5	1,6
1,0	34,1 ± 4,6	33467 ± 4567	699,4 ± 91,3	2,0
1,5	29,9 ± 4,2	19561 ± 2752	586,8 ± 82,6	3,0
1,0	24,2 ± 1,6	23774 ± 1623	475,5 ± 32,4	2,0
0,8	24,1 ± 2,3	29636 ± 2878	474,2 ± 46,1	1,6
0,6	22,5 ± 3,0	36785 ± 4860	441,4 ± 58,3	1,2
0,5	23,2 ± 0,4	45518 ± 855,8	455,2 ± 8,9	1,0
0,3	19,8 ± 1,0	64838 ± 3450	389,0 ± 20,7	0,6

TABLA CXCI

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,5	26,6 ± 5,3	52329 ± 10508	523,3 ± 105,1	1,0
0,7	38,7 ± 3,0	54359 ± 4288	761,0 ± 60,0	1,4
0,9	38,7 ± 4,0	42280 ± 4374	761,0 ± 78,8	1,8
1,0	38,1 ± 3,2	37397 ± 3145	748,0 ± 62,9	2,0
1,5	30,6 ± 3,6	20041 ± 2383	601,2 ± 71,5	3,0
2,0	29,1 ± 2,8	14278 ± 1385	571,1 ± 55,4	4,0
1,5	25,8 ± 2,3	16897 ± 1488	506,9 ± 44,6	3,0
1,0	23,1 ± 2,2	22726 ± 2173	454,5 ± 43,4	2,0
0,9	21,8 ± 4,3	23759 ± 4728	427,7 ± 85,1	1,8
0,7	20,3 ± 2,5	28490 ± 3526	398,8 ± 49,3	1,4
0,5	20,1 ± 2,0	39558 ± 3951	395,6 ± 39,5	1,0

TABLA CXCIV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,5	19,9 ± 4,1	39034 ± 8083	390,3 ± 80,8	1,0
0,7	24,4 ± 1,9	34809 ± 2712	487,3 ± 38,0	1,4
0,9	29,5 ± 2,6	31989 ± 2838	575,8 ± 51,1	1,8
1,0	36,2 ± 1,1	35739 ± 1297	714,8 ± 25,9	2,0
1,5	45,4 ± 3,6	29784 ± 2321	893,5 ± 69,6	3,0
2,0	38,7 ± 7,9	19275 ± 4147	771,0 ± 165,9	4,0
1,5	34,1 ± 5,5	22514 ± 3807	675,4 ± 114,2	3,0
1,0	29,5 ± 4,2	29005 ± 4105	580,1 ± 82,1	2,0
0,9	27,1 ± 2,0	29806 ± 2232	536,5 ± 40,2	1,8
0,7	28,1 ± 1,0	39452 ± 1429	552,3 ± 20,0	1,4
0,5	25,8 ± 1,4	50669 ± 2913	506,7 ± 29,1	1,0

FIGURA 165

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

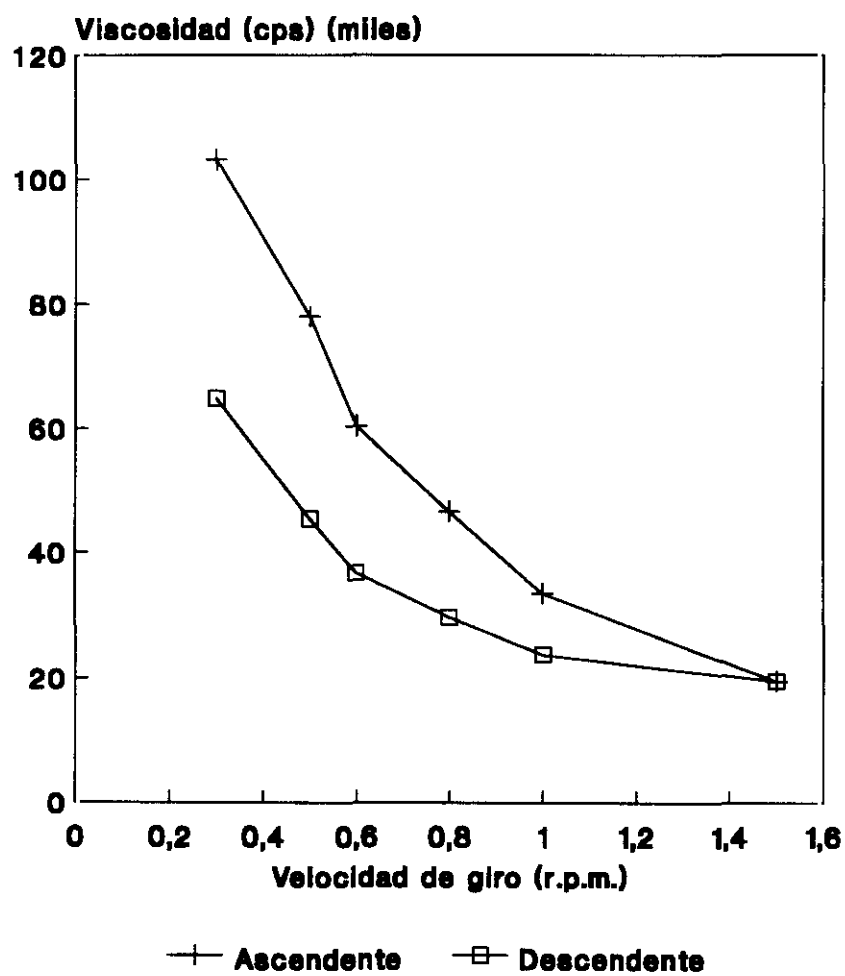


FIGURA 166

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35°C .

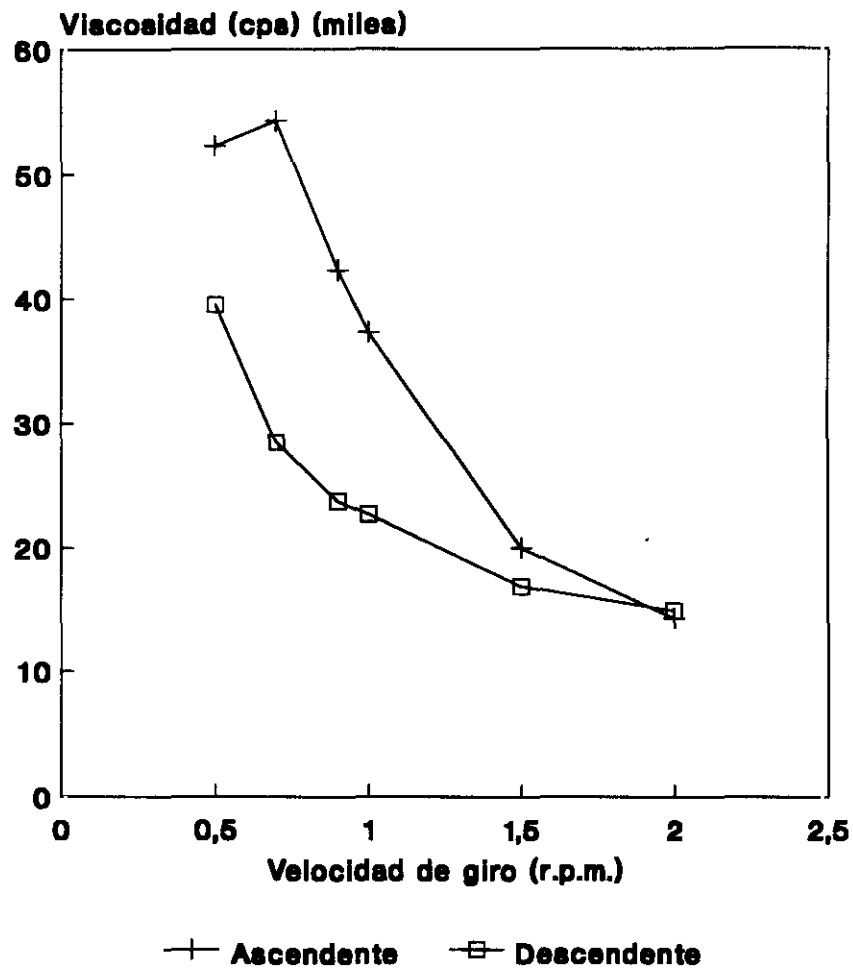
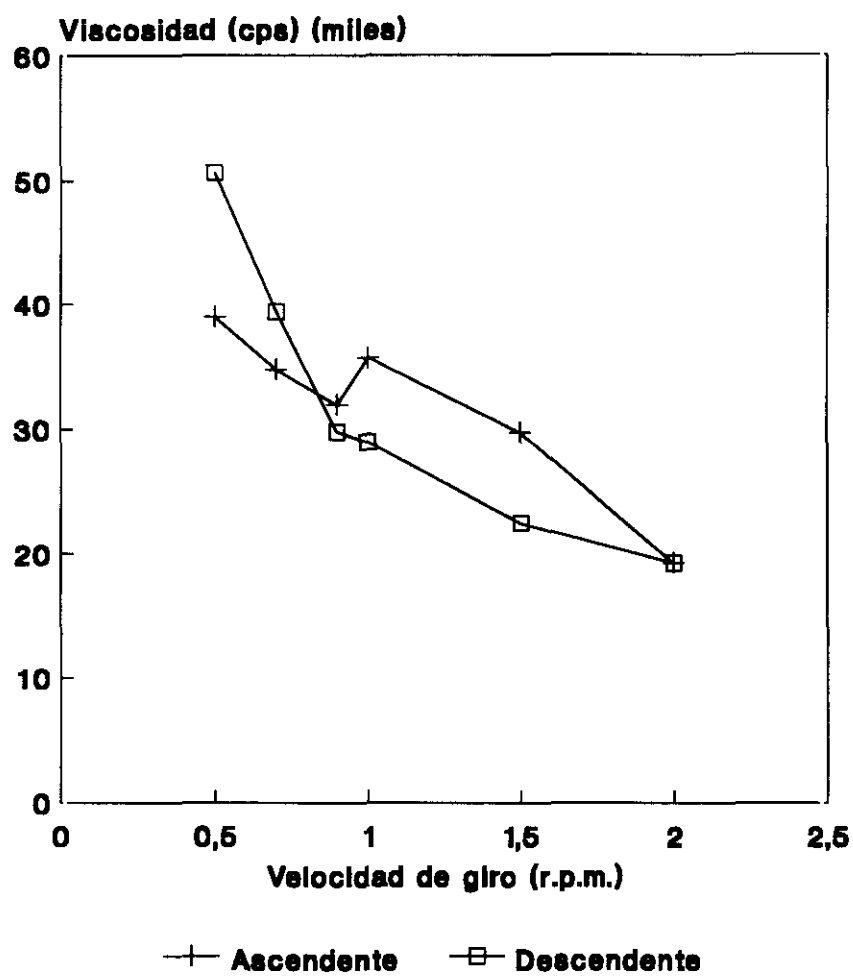


FIGURA 167

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en los ensayos viscosimétricos fue el CP-41.

En la tabla CXCI se exponen los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente, y en la figura 164 se representa el reograma característico del fluido en estudio. A la velocidad de giro de 1,5 r.p.m., la torsión, la fuerza y la velocidad de deformación presentan valores máximos, y la viscosidad es de 303 poises. El comportamiento reológico es el de un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,05. Su comportamiento se ajusta al modelo matemático de Bingham debido al retardo inicial que se produce al fluir, pero superado el valor de ruptura comienza el flujo según la ecuación de Power Law.

Los datos viscosimétricos medios obtenidos en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se reúnen en las tablas CXCII, CXCI y CXCI, respectivamente. Los reogramas de los datos obtenidos a las diferentes temperaturas de estudio se muestran en las figuras 165, 166 y 167.

El valor de máxima torsión se halla a la velocidad de giro de 0,8 r.p.m. en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y la viscosidad es de 467 poises. A 35° C, la torsión máxima se encuentra a 0,9 r.p.m. y la viscosidad es de 423 poises. A 45° C, la máxima torsión se produce a 1,5 r.p.m. y la viscosidad es de 298 poises.

La viscosidad aumenta al incorporar el ketoprofeno al vehículo de la formulación; en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C se produce una ligera disminución de la viscosidad en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

El comportamiento reológico corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, con elevada tixotropía y un índice tixotrópico medio de 1,36; 1,13 y 1,18 en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. La ecuación matemática de ajuste corresponde en todos los casos a Power Law.

La rotación del dispositivo produce una desorganización de la estructura que no se recupera durante el ensayo, lo cual se pone de manifiesto con una marcada disminución de la fuerza de deformación y de la viscosidad a partir de la velocidad de giro de 0,8 r.p.m. y 0,9 r.p.m. en las muestras sometidas a temperatura ambiente y 35° C respectivamente, y a partir de 1,5 r.p.m en las muestras situadas a 45° C.

7.9.2.6 Granulometría

Conclusión parcial

El ketoprofeno se encontraba totalmente disuelto en el vehículo de la formulación por lo que no pudo realizarse el estudio del tamaño de partícula.

7.9.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CXCV

Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS						
	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	1,3 \pm 0,0	0,9 \pm 0,2	1,1 \pm 0,1	0,8 \pm 0,0	0,8 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,0 \pm 0,0
30	3,6 \pm 0,0	2,7 \pm 0,3	2,9 \pm 0,3	2,4 \pm 0,0	2,4 \pm 0,1	3,4 \pm 0,1	2,7 \pm 0,0
45	6,9 \pm 0,0	5,3 \pm 0,4	5,6 \pm 0,5	4,7 \pm 0,1	4,7 \pm 0,2	6,4 \pm 0,1	5,1 \pm 0,0
60	10,8 \pm 0,1	8,7 \pm 0,6	9,1 \pm 0,7	7,6 \pm 0,1	7,7 \pm 0,5	10,2 \pm 0,1	8,3 \pm 0,1
75	15,7 \pm 0,1	12,9 \pm 0,9	13,2 \pm 0,9	11,1 \pm 0,2	11,4 \pm 0,7	14,7 \pm 0,1	12,0 \pm 0,3
90	21,2 \pm 0,2	17,5 \pm 1,2	17,9 \pm 1,1	15,1 \pm 0,3	15,5 \pm 0,9	19,8 \pm 0,1	16,2 \pm 0,5
105	27,2 \pm 0,2	22,7 \pm 1,4	23,0 \pm 1,3	19,6 \pm 0,3	20,1 \pm 1,1	25,4 \pm 0,1	20,9 \pm 0,6
120	33,6 \pm 0,3	28,2 \pm 1,7	28,6 \pm 1,4	24,6 \pm 0,4	25,1 \pm 1,2	31,5 \pm 0,2	26,1 \pm 0,8

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO							
a	- 5,92	- 5,44	- 5,19	- 4,63	- 4,83	- 5,52	- 4,72
b	0,31	0,26	0,26	0,23	0,23	0,29	0,24
r	0,989	0,988	0,988	0,987	0,987	0,989	0,988
ORDEN UNO							
a	1,44	0,98	1,16	0,91	0,88	1,36	1,08
b	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
r	0,965	0,960	0,966	0,964	0,963	0,965	0,967
HIGUCHI							
a	- 20,86	- 18,09	- 17,92	- 15,56	- 16,04	- 19,50	- 16,27
b	4,55	3,86	3,88	3,33	3,42	4,25	3,52
r	0,959	0,957	0,958	0,956	0,956	0,959	0,957

TABLA CXCVI

Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS					
	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,0	-	1,0 ± 0,0
30	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,6 ± 0,0	3,1 ± 0,2	-	2,6 ± 0,2
45	5,4 ± 0,1	5,1 ± 0,2	4,9 ± 0,1	5,9 ± 0,3	-	5,0 ± 0,1
60	8,8 ± 0,1	8,3 ± 0,4	7,9 ± 0,2	9,5 ± 0,6	-	8,0 ± 0,2
75	12,8 ± 0,1	12,1 ± 0,5	11,5 ± 0,4	13,5 ± 0,9	-	11,5 ± 0,4
90	17,3 ± 0,2	16,4 ± 0,7	15,4 ± 0,6	18,2 ± 1,3	-	15,4 ± 0,5
105	22,4 ± 0,2	21,2 ± 0,8	19,8 ± 0,8	23,3 ± 1,6	-	19,7 ± 0,5
120	27,8 ± 0,3	26,4 ± 1,0	24,6 ± 1,0	28,9 ± 2,0	-	24,4 ± 0,6

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO						
a	- 5,10	- 4,84	- 4,40	- 5,03	-	- 4,28
b	0,26	0,24	0,23	0,27	-	0,22
r	0,988	0,988	0,989	0,989	-	0,990
ORDEN UNO						
a	1,10	1,05	1,01	1,27	-	1,04
b	0,03	0,03	0,03	0,03	-	0,03
r	0,964	0,966	0,963	0,966	-	0,965
HIGUCHI						
a	- 17,48	- 16,58	- 15,36	- 17,86	-	- 15,14
b	3,77	3,58	3,34	3,90	-	3,30
r	0,958	0,957	0,959	0,960	-	0,961

TABLA CXCVII

Medidas de cesión libre de ketoprofeno realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS					
	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
15	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	-	0,4 ± 0,0	0,6 ± 0,0
30	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,4	-	1,2 ± 0,0	1,7 ± 0,0
45	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,7	3,6 ± 0,7	-	2,2 ± 0,0	3,2 ± 0,1
60	6,7 ± 0,7	6,7 ± 1,0	5,7 ± 1,0	-	3,8 ± 0,1	5,1 ± 0,1
75	9,8 ± 1,1	9,6 ± 1,3	8,0 ± 1,4	-	5,5 ± 0,1	7,4 ± 0,2
90	13,4 ± 1,8	13,0 ± 1,6	10,8 ± 1,9	-	7,3 ± 0,1	10,0 ± 0,4
105	17,2 ± 2,4	16,7 ± 1,9	13,7 ± 2,4	-	9,7 ± 0,2	12,8 ± 0,6
120	21,7 ± 2,6	20,7 ± 2,2	17,0 ± 3,0	-	12,2 ± 0,2	16,1 ± 0,7

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
ORDEN CERO						
a	- 4,00	- 3,69	- 2,78	-	- 2,29	- 2,86
b	0,20	0,19	0,15	-	0,11	0,15
r	0,986	0,988	0,989	-	0,985	0,987
ORDEN UNO						
a	0,84	0,88	0,83	-	0,47	0,69
b	0,03	0,03	0,03	-	0,03	0,03
r	0,963	-0,967	0,967	-	0,968	0,966
HIGUCHI						
a	- 13,59	- 12,89	- 10,27	-	- 7,66	- 9,96
b	2,92	2,80	2,28	-	1,64	2,17
r	0,955	0,958	0,960	-	0,953	0,957

FIGURA 168

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

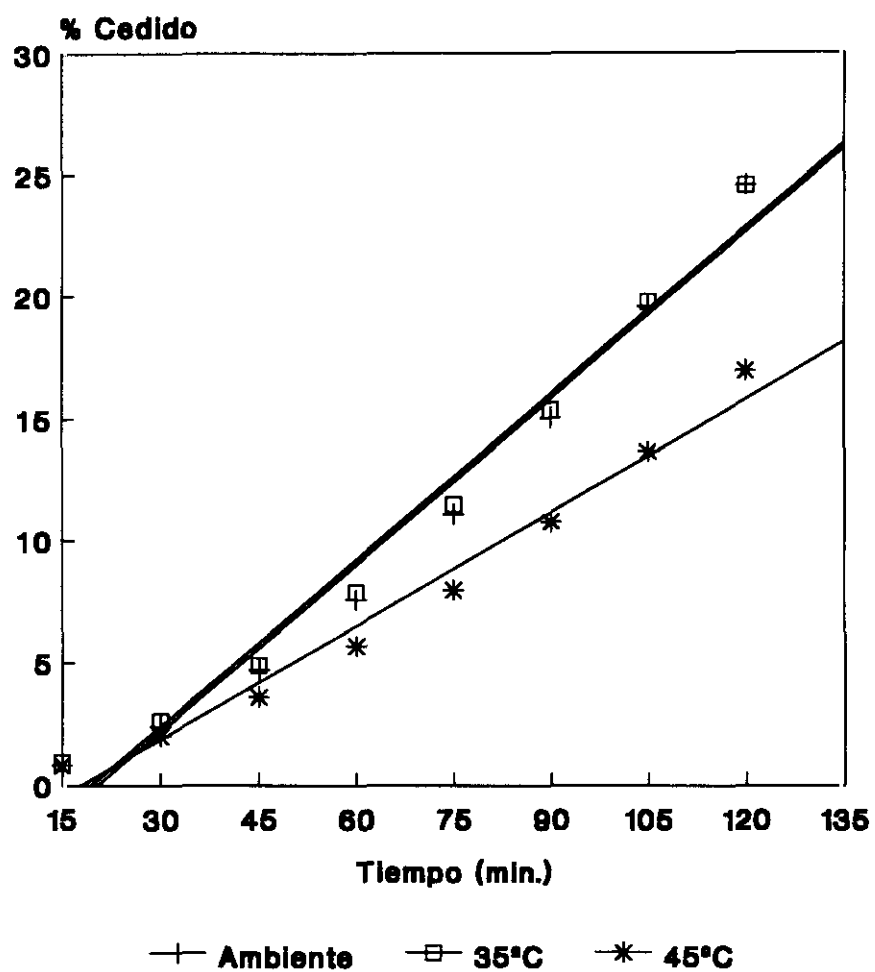
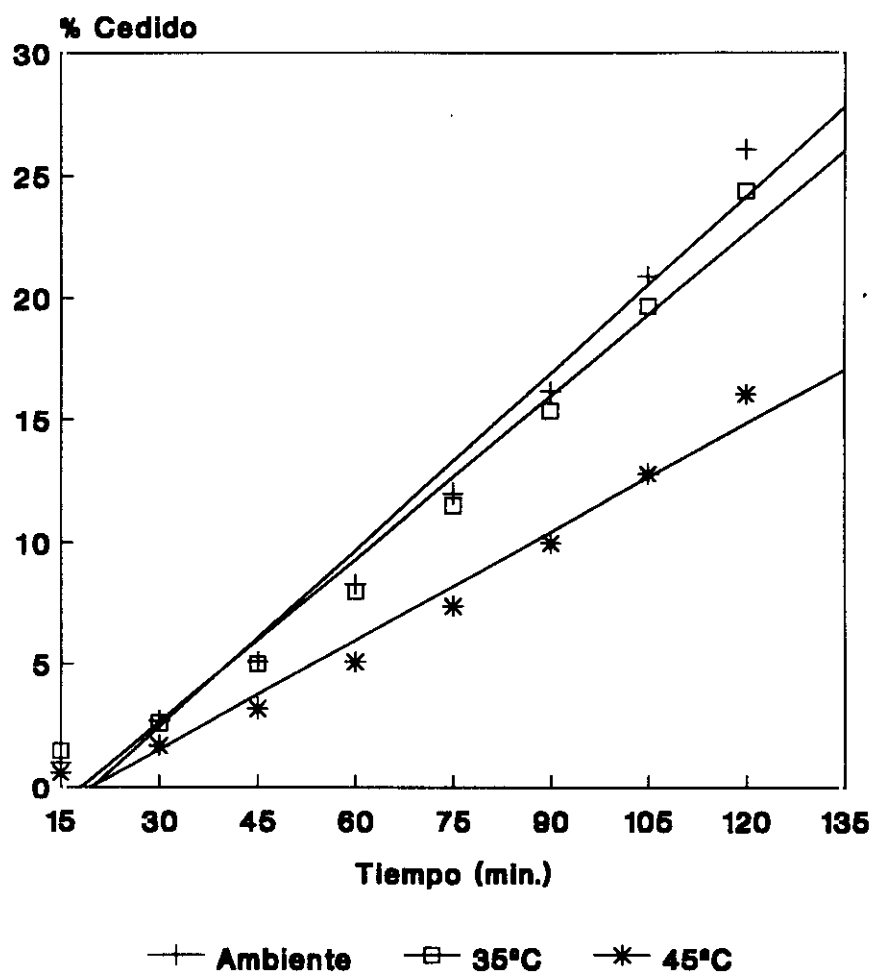


FIGURA 169

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza de dos factores, periodo y temperatura de almacenamiento, se realizó para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

En todos los casos los valores de la F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, mostraron diferencias significativas para todas las variables de estudio. No hubo interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, el valor de las variables no presentó diferencias significativas entre el primer y segundo mes, ni entre el tercer y sexto mes de almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio. La cesión después de una hora y dos horas y el valor de la pendiente, no fueron significativamente diferentes entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C.

Conclusión parcial

En las tablas CXCV, CXCVI y CXCVII se exponen los datos de cesión libre de ketoprofeno, obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se presentan los resultados del ajuste a modelos cinéticos.

A temperatura ambiente, la cesión de ketoprofeno al término de los ensayos de dos horas, se encontró aproximadamente entre un 24% y un 33%; a 35° C, la cesión final se halló aproximadamente en el intervalo del 24% al 27%, y a 45° C, la cesión a las dos horas se encontró aproximadamente entre el 12% y

21%. Se detecta una disminución en la cesión de ketoprofeno en función del aumento de la temperatura de almacenamiento y la ecuación de orden cero es la que mejor se ajustó a la cinética de cesión.

En las figuras 168 y 169 se representa gráficamente la liberación del ketoprofeno después de tres y seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio. Se comprueba que la velocidad de liberación del ketoprofeno es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, por el contrario, en las muestras sometidas a 45° C se observa una disminución de la velocidad de cesión al líquido receptor.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA
FORMULACIÓN IX

- Se comprueba la estabilidad química en el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, se detecta degradación química durante el almacenamiento a 45° C.
- Los caracteres organolépticos se mantienen en el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, a 45° C se observa un aumento en la consistencia de la formulación que dificulta su aplicación.
- Se observan cambios en la consistencia de la formulación durante el almacenamiento a temperaturas elevadas, al finalizar el periodo de almacenamiento a 35° C se observa una disminución en la consistencia, y por el contrario a 45° C se aprecia un aumento en este parámetro.
La penetración transcurrido un minuto de ensayo fue similar a la obtenida en la Formulación V, y después de dos minutos de ensayo su valor fue similar al obtenido en las Formulaciones I y V.
El valor de la ordenada en el origen del ajuste logarítmico fue similar al obtenido en las Formulaciones I, II y V.
- La extensibilidad disminuye en función del incremento de la temperatura de almacenamiento. La superficie obtenida con 300 g de peso fue similar a la encontrada en la Formulación II; el valor de la ordenada en el origen del ajuste lineal fue semejante al obtenido en la Formulaciones II, V y X, y la pendiente del ajuste lineal fue similar a la obtenida en las Formulaciones II y III.
- La fluidez del vehículo de la formulación se incrementa después de un mes de almacenamiento a temperaturas de 35° C y 45° C.
- El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico, que se ajusta a la ecuación de Power Law. La

viscosidad aparente disminuye ligeramente en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

- El ketoprofeno se encuentra disuelto en el vehículo de la formulación, por ello no pudo realizarse el ensayo del tamaño de partícula.
- La cesión del ketoprofeno a través de membrana se ajusta a la ecuación de orden cero. La velocidad de liberación del principio activo es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, por el contrario en las muestras sometidas a 45° C se observa una disminución en esta velocidad de liberación.

El ketoprofeno liberado después de una hora de ensayo, presentó un valor similar al encontrado en la Formulación II.

7.10 Formulación X

7.10.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA CXCVIII

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,725	0,727	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,724	0,725	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,753	0,730	2,8	2,7	2,7 (100) \pm 0,1
	45	0,707	0,708	2,6	2,6	2,6 (96,3) \pm 0,0
2	21 - 25	0,730	0,727	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,722	0,726	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	45	0,671	0,674	2,5	2,5	2,5 (92,3) \pm 0,0
3	21 - 25	0,749	0,729	2,8	2,7	2,7 (100) \pm 0,1
	35	0,705	0,723	2,6	2,7	2,6 (96,3) \pm 0,1
	45	0,622	0,620	2,3	2,3	2,3 (85,2) \pm 0,0
4	21 - 25	0,700	0,722	2,6	2,7	2,6 (96,3) \pm 0,1
	35	0,715	0,723	2,6	2,7	2,6 (96,3) \pm 0,1
	45	0,620	0,618	2,3	2,3	2,3 (85,2) \pm 0,0
5	21 - 25	0,714	0,724	2,6	2,7	2,6 (96,3) \pm 0,1
	35	0,724	0,722	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	45	0,554	0,549	2,0	2,0	2,0 (74,1) \pm 0,0
6	21 - 25	0,740	0,731	2,7	2,7	2,7 (100) \pm 0,0
	35	0,704	0,726	2,6	2,7	2,6 (96,3) \pm 0,1
	45	0,466	0,480	1,7	1,8	1,7 (63,0) \pm 0,1

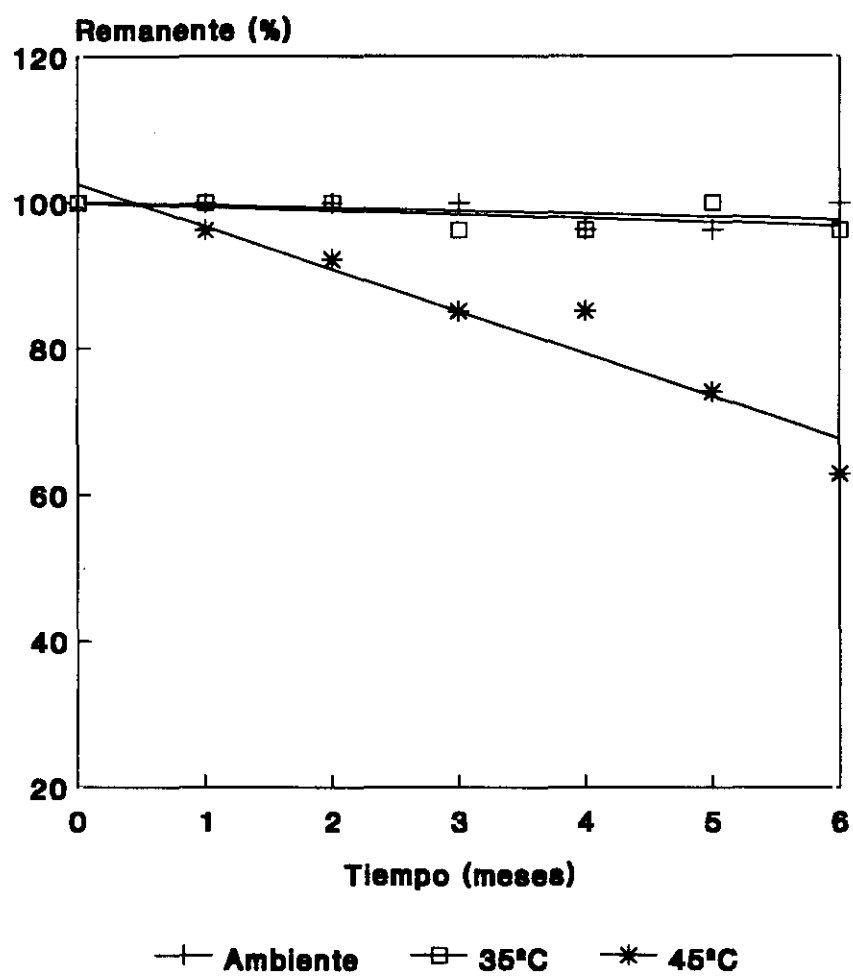
TABLA CIC

Ajuste a modelos cinéticos.

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	-	-	2,77
	b	-	-	- 0,16 (s = 0,02)
	r	-	-	- 0,967 (p = 0,001)
ORDEN UNO	a	-	-	2,82
	b	-	-	- 0,07 (s = 0,01)
	r	-	-	0,950 (p = 0,01)

FIGURA 170

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla CXCVIII se exponen los datos del contenido de ketoprofeno obtenidos durante el estudio de estabilidad a las diferentes temperaturas de ensayo. A temperatura ambiente se observa que el ketoprofeno formulado se mantiene estable durante toda la experiencia. Los pequeños cambios que se producen en la concentración durante el almacenamiento se deben a la técnica analítica, ya que al finalizar el ensayo se mantiene la concentración inicial del preparado.

A 35° C, a partir del tercer mes de almacenamiento se observa una pérdida del 4 % de ketoprofeno que no se considera significativa.

A 45° C, en el primer mes de almacenamiento se pierde un 4 % de ketoprofeno, en el segundo mes la pérdida se duplica, en el tercer y cuarto mes la degradación es de un 15 % y al finalizar la experiencia la degradación del principio activo se sitúa en un 37 %. El proceso degradativo se ajusta a modelos cinéticos según se indica en la tabla CIC. La ecuación de orden cero es la que presenta un mejor coeficiente de regresión y la constante de velocidad de degradación establece que el proceso degradativo es lento.

Los datos experimentales se representan en la figura 170. A temperatura ambiente y a 35° C se obtienen rectas horizontales que muestran la estabilidad química de la formulación. A 45° C, se obtiene una recta de pendiente negativa con un valor bajo de $-0,16 \text{ meses}^{-1}$.

7.10.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.10.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA CC

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color blanco, mate, homogénea. Elevada consistencia, difícil aplicación. Evanesciente, lavable.	3,8
1	21 - 25	Sin cambios	3,8
	35		3,8
	45		3,8
2	21 - 25	Sin cambios	3,7
	35		3,7
	45		3,6
3	21 - 25	Sin cambios	3,6
	35	Sin cambios	3,6
	45	Falta de homogeneidad	3,5
4	21 - 25	Sin cambios	3,5
	35	Sin cambios	3,5
	45	Falta de homogeneidad	3,6
5	21 - 25	Sin cambios	3,5
	35	Sin cambios	3,5
	45	Falta de homogeneidad	3,5
6	21 - 25	Sin cambios	3,5
	35	Sin cambios	3,6
	45	Falta de homogeneidad	3,5

Conclusión parcial

En la tabla CC se muestra la evolución de los caracteres organolépticos y del pH de la formulación durante la experiencia a las diferentes temperaturas de estudio.

Los caracteres iniciales son aceptables bajo un criterio galénico, sus propiedades cosméticas y su comportamiento en aplicación se encuentran más favorecidos en formulaciones que utilizan excipientes modernos.

El aspecto inicial de la formulación se mantiene inalterado durante toda la experiencia en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C. En las muestras conservadas a 45° C, se observa a partir del tercer mes de almacenamiento una alteración en la homogeneidad.

El pH inicial de la formulación es de 3,8 y presenta una leve tendencia a disminuir durante el periodo de almacenamiento, al finalizar la experiencia el pH disminuyó aproximadamente en tres décimas.

7.10.2.2 Penetrometría

TABLA CCI

Medidas penetrométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (17° C)	ALMACENADO A 35° C (19° C)	ALMACENADO A 45° C (18° C)
5	136 ± 1,5	153 ± 0,5	203 ± 0,9
7	137 ± 1,1	154 ± 0,8	204 ± 0,7
10	138 ± 1,1	155 ± 0,7	205 ± 0,5
15	140 ± 1,3	157 ± 1,1	207 ± 0,7
30	142 ± 1,5	159 ± 1,5	211, ± 1,3
60	144 ± 1,6	161 ± 2,1	215 ± 1,6
120	145 ± 1,4	163 ± 2,1	219 ± 1,9

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	131,69	148,19	194,31
b	0,02	0,02	0,02
r	0,991	0,997	0,995
LOGARÍTMICO			
a	131,43	147,91	193,73
b	2,97	3,19	5,17
r	0,991	0,998	0,995

FIGURA 171

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

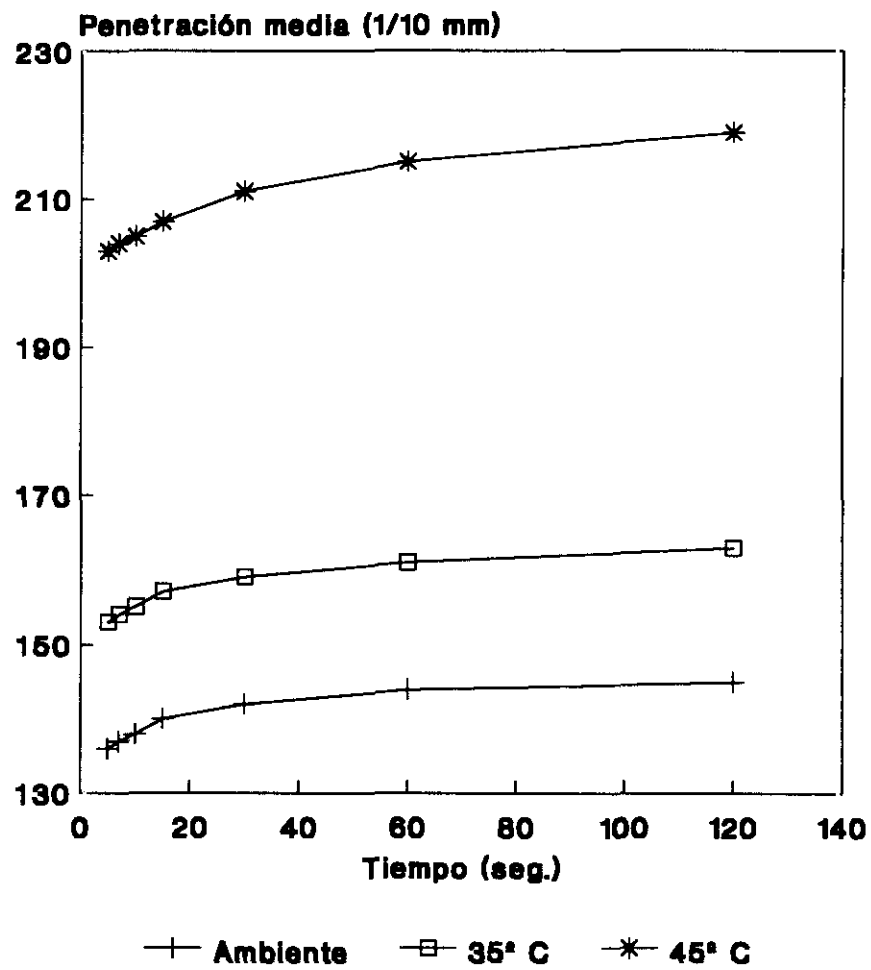


FIGURA 172

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

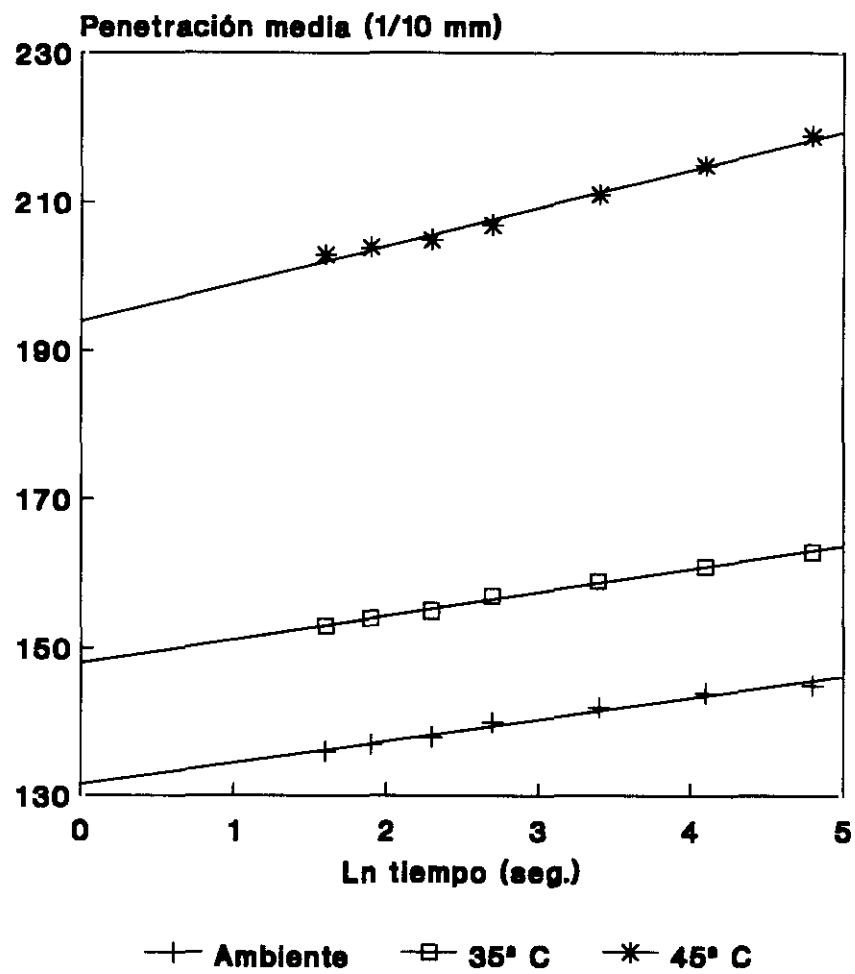


TABLA CCII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (21° C)	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (23° C)	MES 6 (16° C)
5	166 ± 0,4	-	-	168 ± 2,1	-	162 ± 1,5	143 ± 2,0
7	167 ± 0,5	-	-	168 ± 2,1	-	163 ± 1,6	148 ± 0,9
10	168 ± 0,5	-	-	169 ± 2,1	-	164 ± 1,6	150 ± 0,8
15	168 ± 1,1	-	-	169 ± 1,6	-	166 ± 1,8	151 ± 0,8
30	169 ± 1,2	-	-	170 ± 1,6	-	167 ± 1,6	153 ± 0,4
60	170 ± 1,2	-	-	171 ± 1,3	-	168 ± 2,2	154 ± 0,4
120	171 ± 1,2	-	-	172 ± 1,3	-	169 ± 2,1	155 ± 0,4

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	164,16	-	-	165,79	-	159,12	141,24
b	0,01	-	-	0,01	-	0,01	0,02
r	0,985	-	-	0,991	-	0,974	0,902
LOGARÍTMICO							
a	164,11	-	-	165,75	-	159,00	141,03
b	1,45	-	-	1,28	-	2,20	3,20
r	0,985	-	-	0,990	-	0,976	0,907

TABLA CCIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (23° C)	MES 6 (16° C)
5	-	-	184 ± 1,3	-	192 ± 0,4	137 ± 1,9
7	-	-	184 ± 1,1	-	192 ± 0,4	142 ± 1,9
10	-	-	184 ± 1,1	-	192 ± 0,5	144 ± 1,7
15	-	-	185 ± 1,1	-	193 ± 0,7	146 ± 1,3
30	-	-	186 ± 1,2	-	193 ± 0,4	148 ± 0,9
60	-	-	187 ± 1,5	-	194 ± 0,8	150 ± 0,8
120	-	-	188 ± 1,5	-	194 ± 0,5	151 ± 0,8

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	181,40	-	190,68	134,05
b	-	-	0,01	-	0,00	0,03
r	-	-	0,985	-	0,953	0,933
LOGARÍTMICO						
a	-	-	181,36	-	190,67	133,70
b	-	-	1,37	-	0,73	3,94
r	-	-	0,985	-	0,953	0,939

TABLA CCIV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
5	-	-	202 ± 1,7	-	-	-
7	-	-	202 ± 1,7	-	-	-
10	-	-	202 ± 1,7	-	-	-
15	-	-	203 ± 1,7	-	-	-
30	-	-	204 ± 1,6	-	-	-
60	-	-	205 ± 1,6	-	-	-
120	-	-	206 ± 1,6	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	199,40	-	-	-
b	-	-	0,01	-	-	-
r	-	-	0,985	-	-	-
LOGARÍTMICO						
a	-	-	199,36	-	-	-
b	-	-	1,37	-	-	-
r	-	-	0,985	-	-	-

FIGURA 173

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

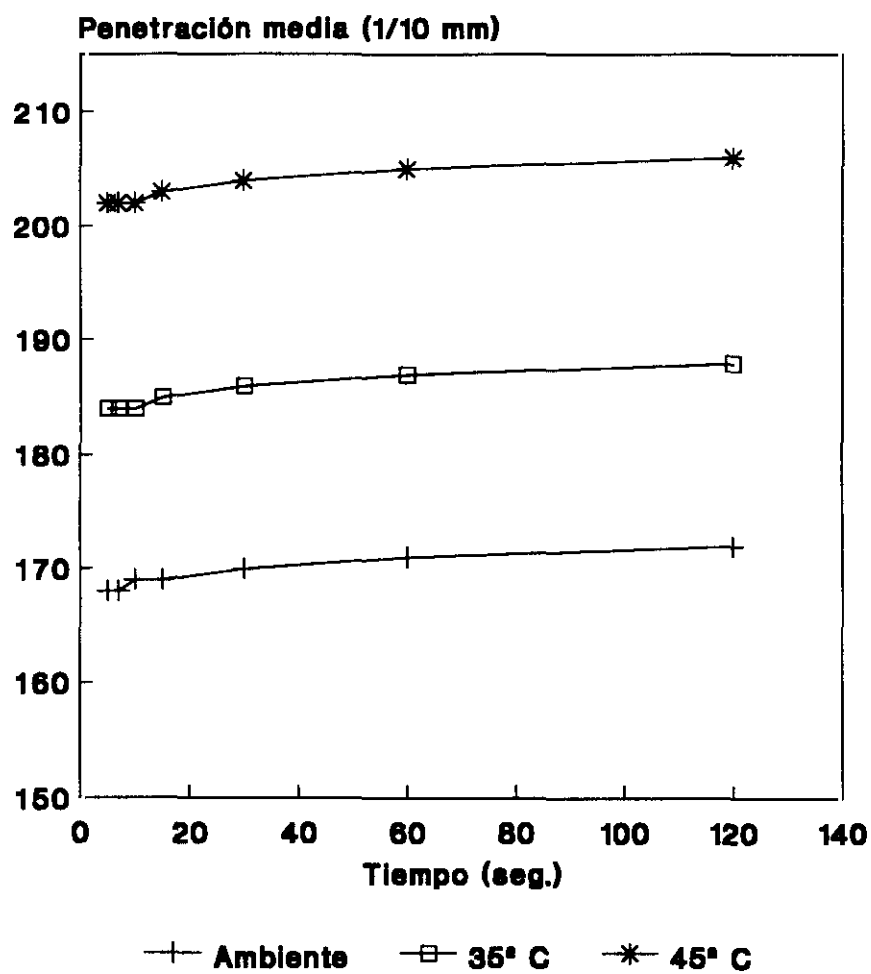


FIGURA 174

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

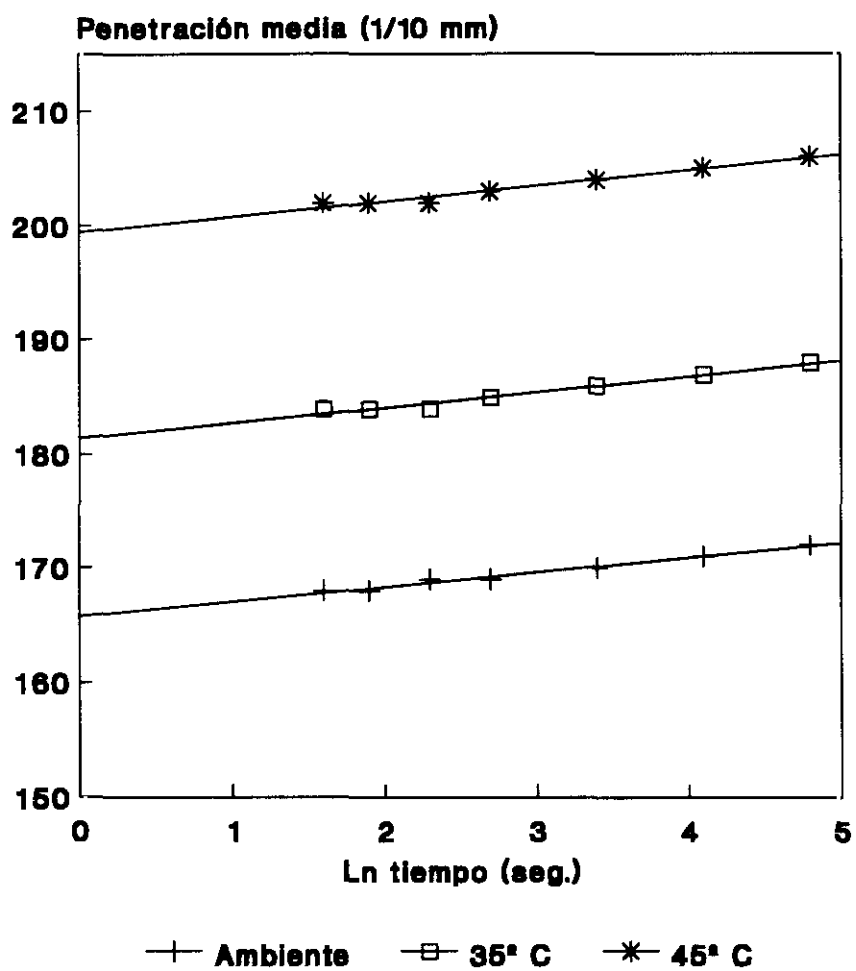


FIGURA 175

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

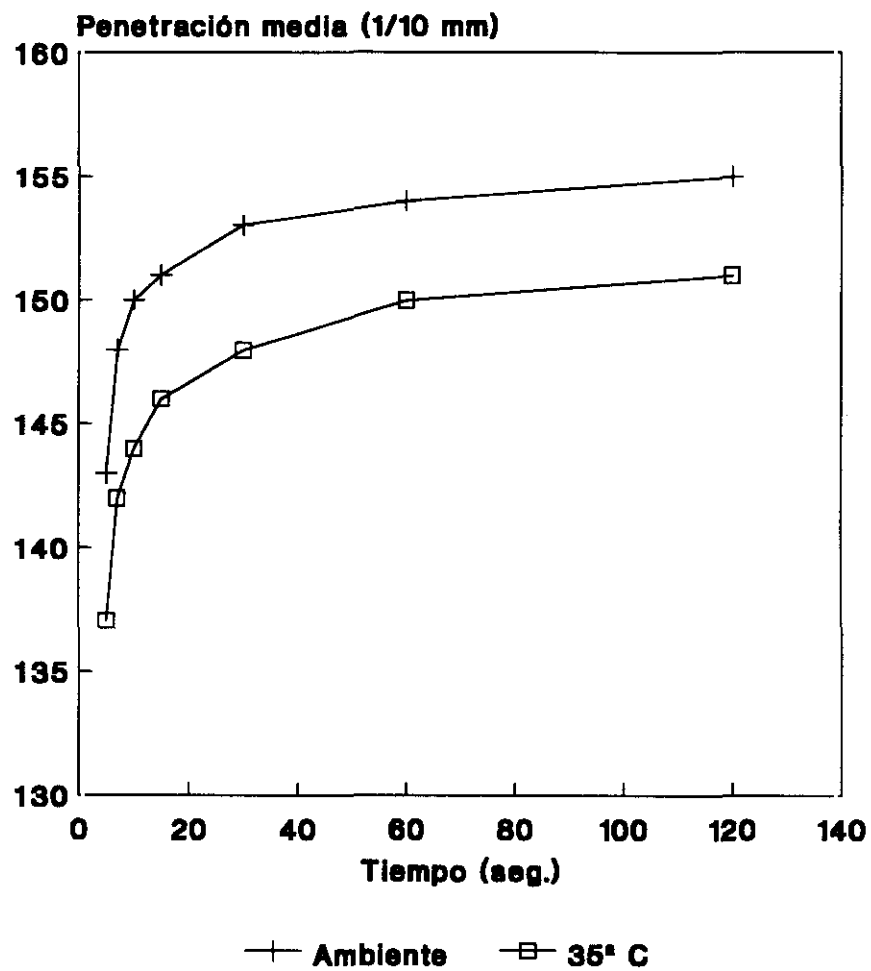
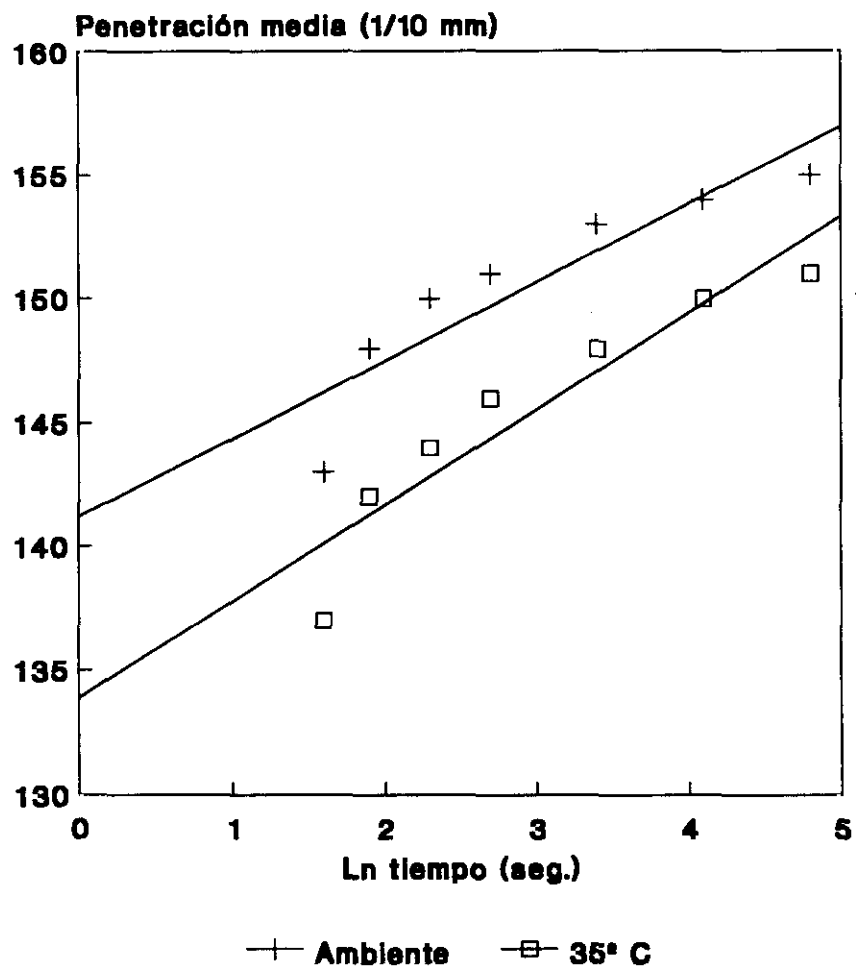


FIGURA 176

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

Para todas las variables, excepto la influencia de la temperatura sobre los valores de la pendiente que no fue significativa, la F de Snédécór para un nivel de significación $p < 0,01$ presentó diferencias significativas e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor como se expone a continuación:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente y 35° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

Durante el almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C se producen diferencias significativas ($p < 0,01$) en todas las variables de estudio. Se realizó la prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé para determinar la

significación o no significación de las diferencias encontradas durante los meses de almacenamiento.

A temperatura ambiente, la penetración a los cinco segundos no fue significativamente diferente entre el inicio del estudio y transcurridos tres meses de almacenamiento; la penetración a uno y dos minutos, así como la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre su valor inicial y después de tres y cinco meses de almacenamiento. La ordenada no fue significativamente diferente entre su valor inicial y transcurridos tres meses.

A 35° C, no se observaron diferencias significativas en el valor de la pendiente entre el tercer y quinto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Las muestras almacenadas durante tres meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, mostraron diferencias significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas, excepto la pendiente que no presentó diferencias significativas entre las diferentes temperaturas de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Las diferencias encontradas fueron significativas ($p < 0,01$) para todas las variables estudiadas. Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas en el valor de la pendiente entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C.

Prueba de la t de Student

Esta prueba se utiliza para la comparación de dos medias, por lo que se aplica

para evaluar la influencia de la temperatura, ambiental y 35° C, sobre las muestras almacenadas durante seis meses. Las diferencias encontradas fueron significativas en el caso de la ordenada ($p < 0,01$) y la penetración a los cinco segundos ($p < 0,01$), un minuto ($p < 0,001$) y dos minutos ($p < 0,001$). La pendiente no presentó diferencias significativas entre las muestras almacenadas a diferentes temperaturas.

El estadístico t de Student se aplica además para comprobar si existe diferencia entre la consistencia del vehículo de la formulación y la consistencia de la forma tópica con ketoprofeno. La diferencia obtenida fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) para los parámetros de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, y ordenada en el origen del ajuste logarítmico. La pendiente del ajuste logarítmico también presentó diferencias estadísticamente significativas entre las muestras de ensayo, para un nivel de significación $p < 0,01$.

Conclusión parcial

Las medidas penetrométricas realizadas sobre el vehículo de la Formulación X, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se exponen en la tabla CCI y en su parte inferior se indican los resultados del ajuste potencial y logarítmico. Se observa una disminución en la consistencia del vehículo en función de la temperatura de almacenamiento, lo cual también puede apreciarse en las figuras 171 y 172 donde se representan los datos penetrométricos y su ajuste logarítmico. El comportamiento penetrométrico es el mismo a temperatura ambiente que a 35° C, obteniéndose en la representación gráfica rectas paralelas de igual pendiente. A 45° C, la pendiente de la recta aumenta ligeramente su valor debido a la mayor velocidad de penetración del cono en las muestras.

En las tablas CCII, CCIII y CCIV se exponen los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en su parte inferior se incluyen los resultados del ajuste a

ecuaciones.

La ligera variación que se observa entre los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C, se deben posiblemente a la diferencia entre las temperaturas de ensayo. A 45° C, a partir del tercer mes de almacenamiento no pudo realizarse el ensayo penetrométrico debido a la ausencia de homogeneidad en las muestras almacenadas a esta temperatura.

En las figuras 173 y 175 se representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas de ensayo, y en las figuras 174 y 176 se representan las rectas correspondientes al ajuste logarítmico.

A los tres meses, se observa una disminución de la consistencia de la formulación que está en función del aumento de la temperatura de almacenamiento. El comportamiento penetrométrico, que viene dado por la velocidad de penetración del cono en la muestra, se mantiene independiente de la temperatura de almacenamiento como se comprueba con la obtención de rectas paralelas en el ajuste logarítmico.

A los seis meses, se observa un ligero incremento de la velocidad de penetración del cono en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C, que se aprecia en las rectas del ajuste logarítmico que poseen una mayor pendiente.

7.10.2.3 Extensometría

TABLA CCV

Medidas extensométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS		
	INICIAL (18° C)	ALMACENADO A 35° C (19° C)	ALMACENADO A 45° C (18° C)
28 (P)	19 ± 0	19 ± 0	37 ± 2
50 + P	28 ± 0	28 ± 0	134 ± 13
100 + P	43 ± 6	47 ± 3	208 ± 21
200 + P	78 ± 5	95 ± 15	326 ± 13
300 + P	105 ± 11	149 ± 14	401 ± 26

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	35° C	45 ° C
POTENCIAL			
a	1,60	0,96	1,71
b	0,70	0,84	0,97
r	0,975	0,966	0,989
LINEAL			
a	7,74	-2,35	33,41
b	0,30	0,45	1,19
r	0,997	0,991	0,985

FIGURA 177

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo.

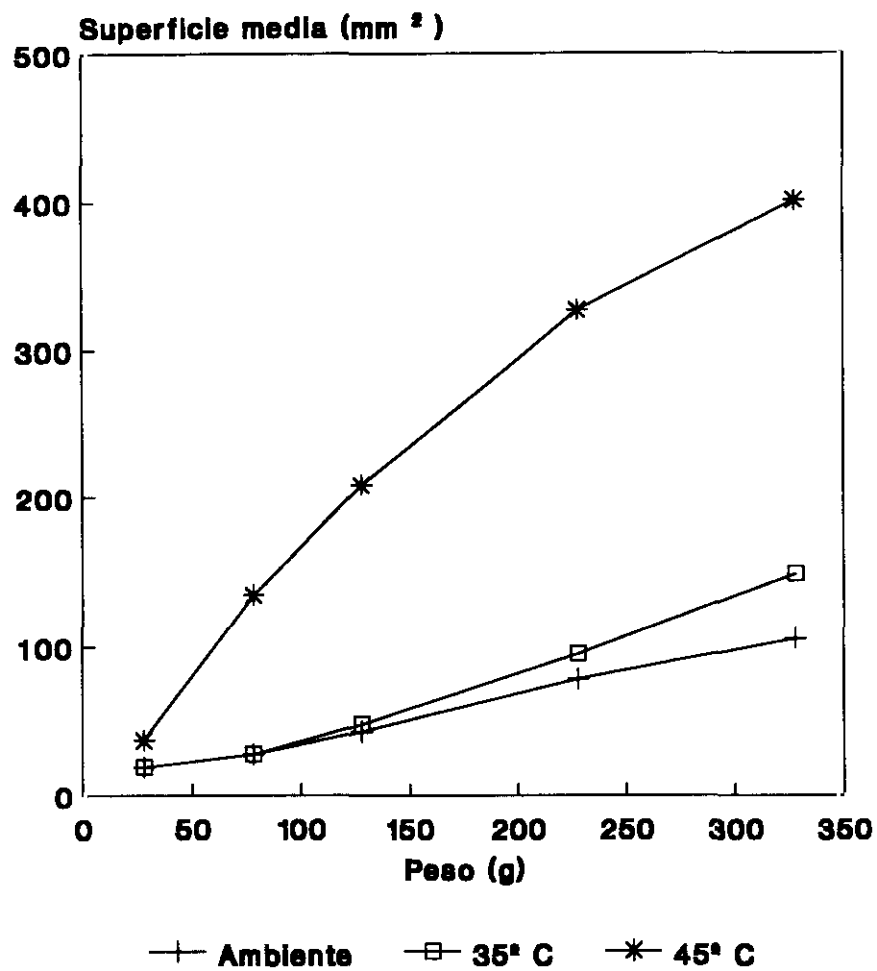


TABLA CCVI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (20° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (15° C)
28 (P)	21 ± 2	-	-	24 ± 4	-	24 ± 4	21 ± 2
50 + P	24 ± 2	-	-	45 ± 6	-	40 ± 5	26 ± 2
100 + P	34 ± 4	-	-	69 ± 14	-	56 ± 6	43 ± 6
200 + P	66 ± 9	-	-	123 ± 23	-	111 ± 12	69 ± 12
300 + P	102 ± 17	-	-	172 ± 24	-	151 ± 14	100 ± 4

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	1,92	-	-	1,59	-	1,79	2,21
b	0,64	-	-	0,80	-	0,75	0,63
r	0,927	-	-	0,993	-	0,981	0,955
LINEAL							
a	5,27	-	-	8,21	-	7,91	9,67
b	0,28	-	-	0,50	-	0,44	0,27
r	0,984	-	-	0,999	-	0,996	0,994

TABLA CCVII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (20° C)	MES 6 (15° C)
28 (P)	-	-	19 ± 0	-	19 ± 0	22 ± 1
50 + P	-	-	28 ± 0	-	38 ± 0	32 ± 4
100 + P	-	-	45 ± 6	-	50 ± 0	46 ± 8
200 + P	-	-	78 ± 9	-	75 ± 4	69 ± 9
300 + P	-	-	129 ± 16	-	107 ± 5	98 ± 11

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	1,28	-	2,04	2,80
b	-	-	0,76	-	0,67	0,59
r	-	-	0,968	-	0,997	0,980
LINEAL						
a	-	-	2,28	-	13,55	13,93
b	-	-	0,37	-	0,28	0,25
r	-	-	0,989	-	0,998	0,998

TABLA CCVIII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (21° C)	MES 6 (16° C)
28 (P)	-	-	19 ± 0	-	24 ± 4	28 ± 0
50 + P	-	-	28 ± 0	-	44 ± 5	54 ± 8
100 + P	-	-	50 ± 0	-	60 ± 3	83 ± 4
200 + P	-	-	100 ± 4	-	111 ± 4	143 ± 12
300 + P	-	-	134 ± 11	-	143 ± 10	196 ± 10

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	1,05	-	2,04	1,86
b	-	-	0,82	-	0,72	0,79
r	-	-	0,971	-	0,991	0,996
LINEAL						
a	-	-	2,33	-	12,68	11,55
b	-	-	0,41	-	0,41	0,57
r	-	-	0,994	-	0,997	0,999

FIGURA 178

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

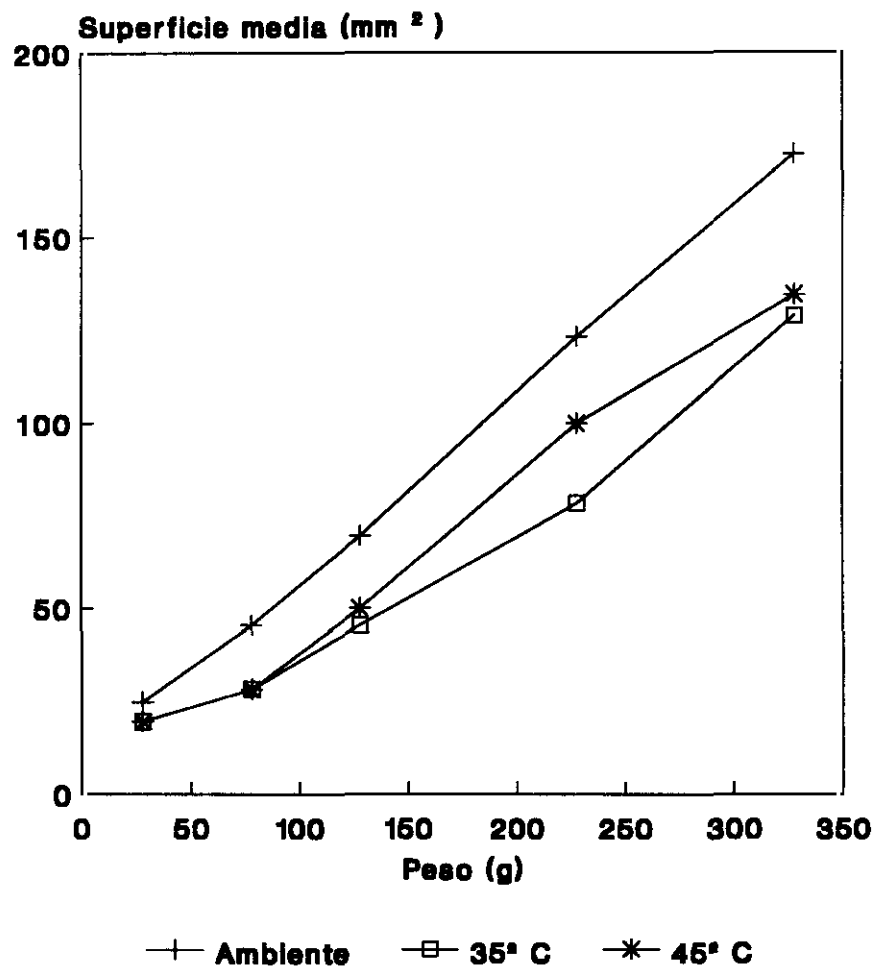
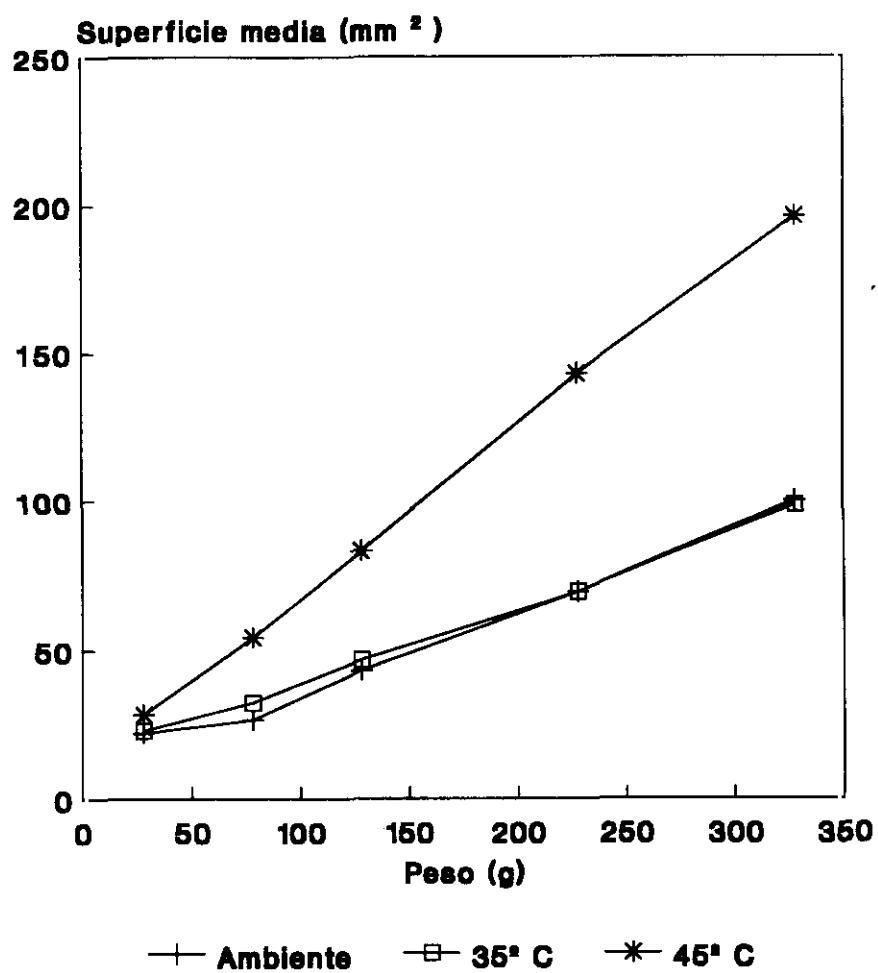


FIGURA 179

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, se realizó para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

El factor periodo de almacenamiento no influyó significativamente sobre las variables superficie obtenida con 100 g e índice de extensibilidad. El factor temperatura no influyó significativamente sobre la ordenada en el origen. La influencia del almacenamiento sobre la superficie obtenida con 300 g dió lugar a diferencias significativas, para un nivel de significación $p < 0,05$, en el resto de las variables se apreciaron diferencias significativas, para un nivel de significación $p < 0,01$, y se obtuvo interacción significativa entre los factores.

Como consecuencia de la interacción significativa que se produce entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor según se expone a continuación:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, para un nivel de significación $p < 0,01$, excepto la pendiente que no fue significativamente diferente. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g no presentó diferencias significativas entre el valor inicial y en el sexto mes, ni entre el tercer y quinto mes, ni entre el quinto y sexto mes. El índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g y la pendiente no fueron significativamente diferentes entre su valor inicial y en el sexto mes, ni entre el tercer y quinto mes.

A 35° C, la superficie obtenida con 100 g de peso y el índice de extensibilidad no presentaron diferencias significativas. La superficie con 300 g de peso, la pendiente y la ordenada presentaron diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,01$. Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento.

A 45° C, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el valor de todas las variables. Aplicada la prueba de Scheffé, el índice de extensibilidad, la superficie obtenida con 300 g de peso y la pendiente, no presentaron diferencias significativas entre el tercer y quinto mes. La ordenada no fue significativamente diferente entre el quinto y sexto mes.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, se hallaron diferencias significativas en todas las variables, para un nivel de significación $p < 0,01$ en la superficie obtenida con 100 g y 300 g e índice de extensibilidad, y para un nivel de significación $p < 0,05$ en la la ordenada y la pendiente. Aplicada la prueba de Scheffé, no se hallaron diferencias significativas entre 35° C y 45° C, el valor de

la pendiente tampoco fue significativamente diferente entre su valor a temperatura ambiente y 45° C.

En el sexto mes de almacenamiento, la ordenada no fue significativamente diferente y en el resto de las variables se encontraron diferencias significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se observaron diferencias significativas entre sus valores a temperatura ambiente y a 35° C.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al vehículo de la formulación almacenado bajo diferentes temperaturas de estudio

Las diferencias fueron significativas ($p < 0,01$) para todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y el índice de extensibilidad no presentaron diferencias significativas entre la temperatura ambiente y 35° C.

Prueba de la t de Student

Este estadístico evalúa la significación de las diferencias entre las variables de extensibilidad del vehículo de la formulación y la extensibilidad de la forma tópica con ketoprofeno.

La superficie obtenida con 300 g, la pendiente y la ordenada no presentaron diferencias significativas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas, para un nivel de significación $p < 0,05$, en el índice de extensibilidad y la superficie obtenida con 100 g.

Conclusión parcial

La presentación de los datos extensométricos del vehículo de la Formulación X, a tiempo inicial y después de un mes de almacenamiento a 35° C y 45° C, se

realiza en la tabla CCV y en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal. El índice de extensibilidad aumenta ligeramente a 35° C y drásticamente a 45° C.

En la figura 177 se representan gráficamente los datos obtenidos en el vehículo de la formulación sometido a diferentes temperaturas. Se observa que el comportamiento extensométrico prácticamente se conserva a 35° C, mientras que a 45° C existe una alteración del comportamiento extensométrico con un aumento destacado de la extensibilidad.

Las tablas CCVI, CCVII y CCVIII presentan las medidas extensométricas obtenidas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de estas tablas se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad presentó un valor aproximado entre 60 mm² y 120 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 70 mm² a 35° C, y entre 100 mm² y 140 mm² en las muestras sometidas a 45° C.

Las figuras 178 y 179 representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas. En el tercer mes de almacenamiento, se observa una disminución en la extensibilidad de las muestras almacenadas a 35° C y 45° C, y en el sexto mes se aprecia un comportamiento extensométrico similar a temperatura ambiente y 35° C, mientras que a 45° C cambia el comportamiento extensométrico y se produce un aumento de la extensibilidad.

7.10.2.4 Deslizometría

TABLA CCIX

Medidas deslizométricas realizadas en el vehículo de la formulación.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (17° C)				Ángulo 30° (17° C)				Ángulo 40° (-° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	4 \pm 0	5 \pm 1	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	5 \pm 0	7 \pm 1	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	7 \pm 0	10 \pm 1	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	8 \pm 0	14 \pm 1	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-	1,80	0,00	-	-	-	-	-	-	-
b	-	-	-	0,70	1,50	-	-	-	-	-	-	-
r	-	-	-	0,990	0,989	-	-	-	-	-	-	-

TABLA CCX

Medidas deslizo métricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (–° C)				Ángulo 30° (19° C)				Ángulo 40° (–° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	3 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	5 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	7 ± 1	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	13 ± 0	-	-	-	-	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	-	-	-	-2,60	-	-	-	-	-	-	-
b	-	-	-	-	1,60	-	-	-	-	-	-	-
r	-	-	-	-	0,956	-	-	-	-	-	-	-

TABLA CCXI

Medidas deslízométricas realizadas en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45° C.

DISTANCIA (cm)	TIEMPO MEDIO (seg) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS											
	Ángulo 20° (18° C)				Ángulo 30° (19° C)				Ángulo 40° (20° C)			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
1	-	6 ± 1	4 ± 0	-	-	4 ± 0	-	-	-	-	-	-
2	-	10 ± 1	8 ± 1	-	-	7 ± 1	-	-	-	-	-	-
3	-	14 ± 1	11 ± 1	8 ± 1	-	10 ± 1	8 ± 1	3 ± 0	5 ± 1	-	-	-
4	-	18 ± 2	14 ± 2	-	-	13 ± 1	-	-	-	-	-	-
5	-	22 ± 2	18 ± 2	11 ± 1	-	17 ± 1	14 ± 1	4 ± 1	8 ± 1	-	-	-
6	-	27 ± 2	21 ± 2	-	-	22 ± 1	-	-	-	-	-	-
7	-	33 ± 1	24 ± 3	15 ± 2	-	27 ± 1	18 ± 2	5 ± 1	10 ± 1	-	-	-
8	-	37 ± 1	28 ± 3	-	-	31 ± 1	-	-	-	-	-	-
9	-	42 ± 2	32 ± 2	19 ± 2	-	36 ± 1	23 ± 2	7 ± 1	13 ± 1	-	-	-

AJUSTE LINEAL	Ángulo 20°				Ángulo 30°				Ángulo 40°			
	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g	0 g	10 g	20 g	30 g
a	-	0,55	0,69	2,15	-	-1,69	1,05	0,85	1,20	-	-	-
b	-	4,53	3,42	1,85	-	4,05	2,45	0,65	1,30	-	-	-
r	-	0,998	0,999	0,998	-	0,995	0,997	0,983	0,997	-	-	-

FIGURA 180

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación.

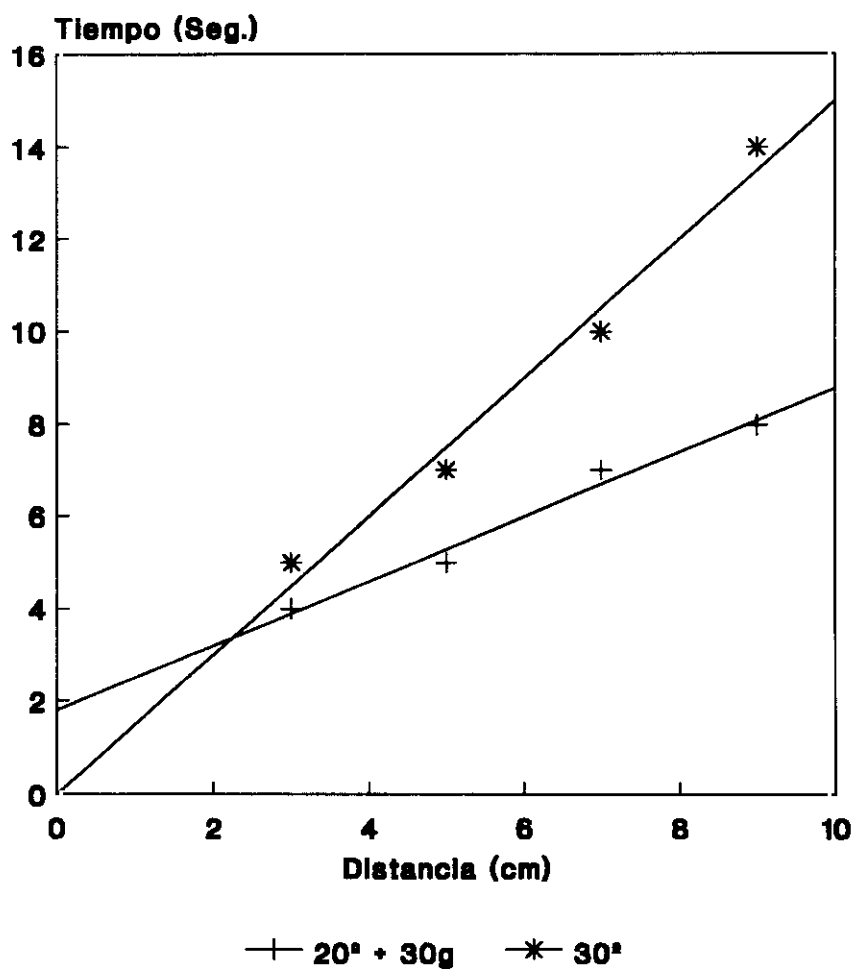


FIGURA 181

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 35°C .

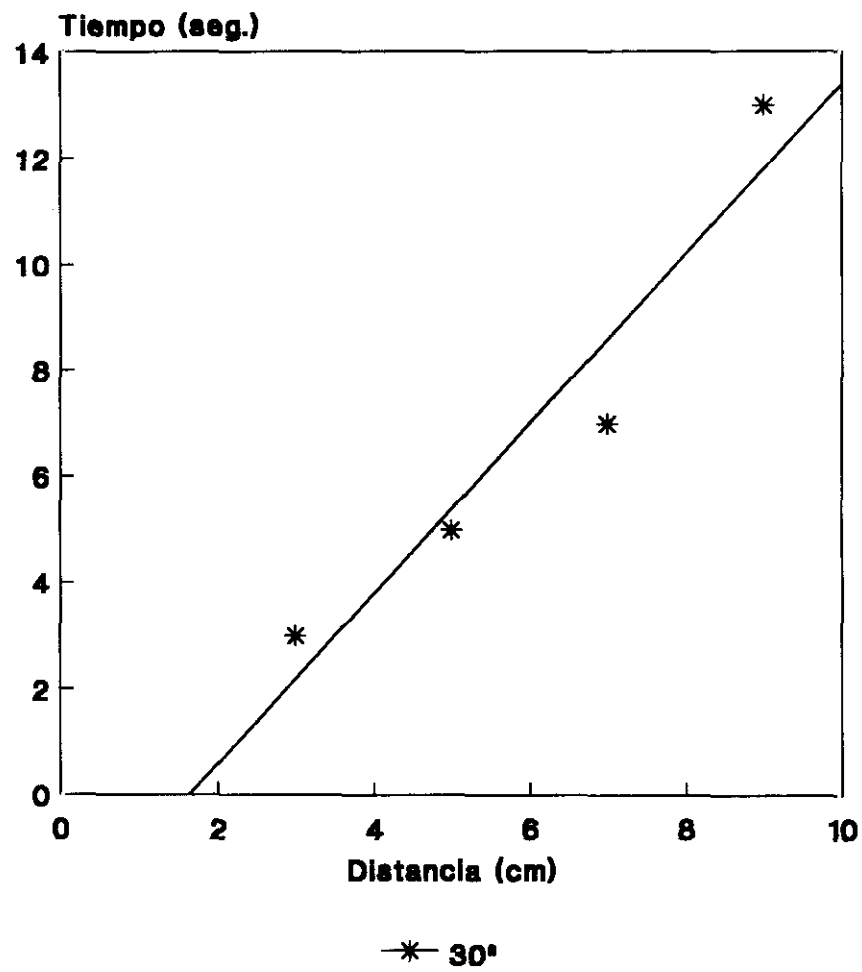
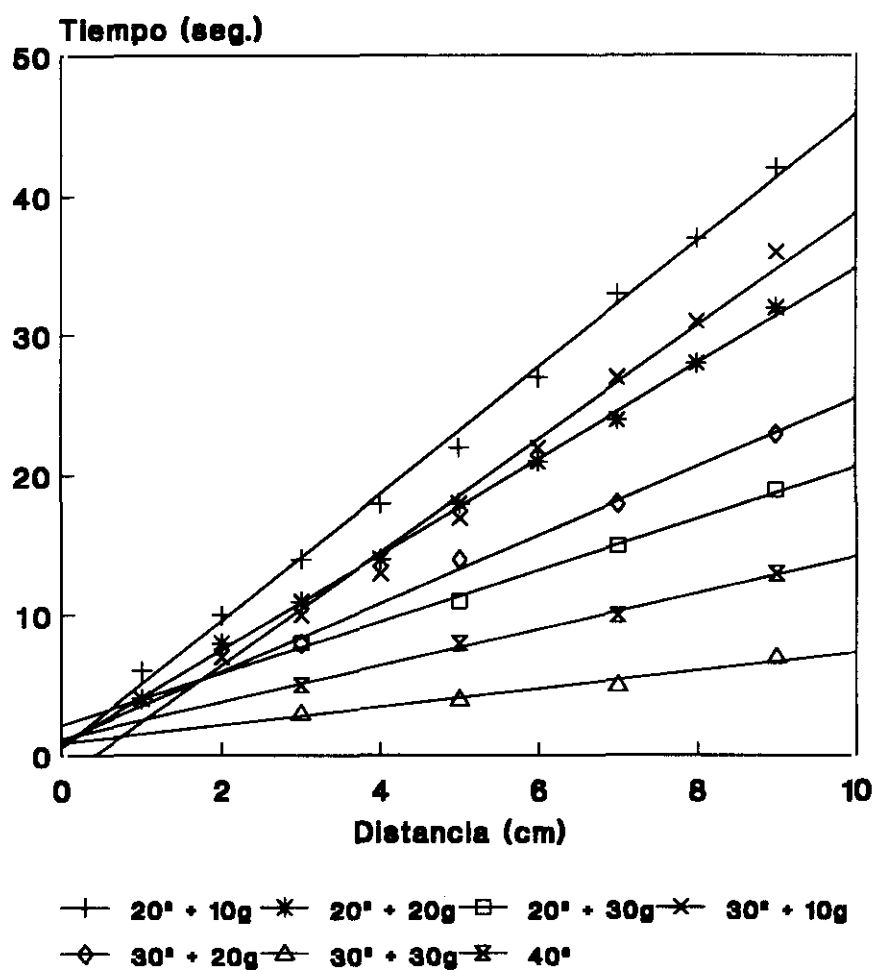


FIGURA 182

Representación gráfica de los datos deslizo métricos medios ($n = 5$) obtenidos en el vehículo de la formulación almacenado durante un mes a 45°C .



Conclusión parcial

El deslizamiento a tiempo inicial comienza con un ángulo de 20° y peso adicional de 30 g, también se realizó el ensayo con un ángulo de 30° sin sobrecarga. En ambos casos la velocidad de deslizamiento es elevada, como se muestra en la tabla CCIX.

El vehículo sometido durante un mes a 35°C , no desliza con un ángulo de 20° ni con sobrecargas adicionales. En la tabla CCX se presentan los datos obtenidos con un ángulo de 30° sin sobrecarga adicional. La elevada velocidad de deslizamiento no permitió realizar el ensayo con un ángulo de 40° .

A 45°C , se inicia el deslizamiento con un ángulo de 20° y 10 g de peso. En la tabla CCXI se reúnen los datos deslizométricos obtenidos con un ángulo de 20° y sobrecargas de 10 g, 20 g y 30 g de peso, con un ángulo de 30° y sobrecargas de 10 g, 20 g y 30 g, y con un ángulo de 40° sin sobrecarga.

Este vehículo desliza con dificultad a tiempo inicial y a 35°C , después del almacenamiento a 45°C se observa un cambio en el comportamiento deslizométrico que hace posible un ensayo más completo en ángulos de 20° , 30° y 40° .

La representación gráfica de los datos experimentales obtenidos a tiempo inicial y después de un mes a 35°C y 45°C , se realiza en las figuras 180, 181 y 182. El aumento de la fluidez del vehículo almacenado a 45°C produce un cambio de las características deslizométricas.

7.10.2.5 Viscosimetría

TABLA CCXII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en el vehículo de la formulación almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,5	24,6 ± 1,5	48365 ± 3094	483,7 ± 30,9	1,0
0,7	33,9 ± 3,8	48610 ± 4814	680,5 ± 67,4	1,4
0,9	41,3 ± 2,4	45992 ± 2373	827,9 ± 42,7	1,8
1,0	46,9 ± 5,4	46871 ± 4859	937,3 ± 97,0	2,0
1,5	64,4 ± 2,9	42690 ± 1670	1281 ± 50,0	3,0
2,0	78,6 ± 4,5	38206 ± 2630	1528 ± 105,5	4,0
1,5	55,9 ± 18,5	37098 ± 11688	1113 ± 350,7	3,0
1,0	60,9 ± 17,1	60711 ± 16144	1214 ± 323,1	2,0
0,9	59,8 ± 2,4	66175 ± 2369	1191 ± 42,9	1,8
0,7	47,9 ± 12,0	68354 ± 16029	956,9 ± 224,3	1,4
0,5	39,8 ± 7,2	79677 ± 13125	796,8 ± 131,3	1,0

FIGURA 183

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente.

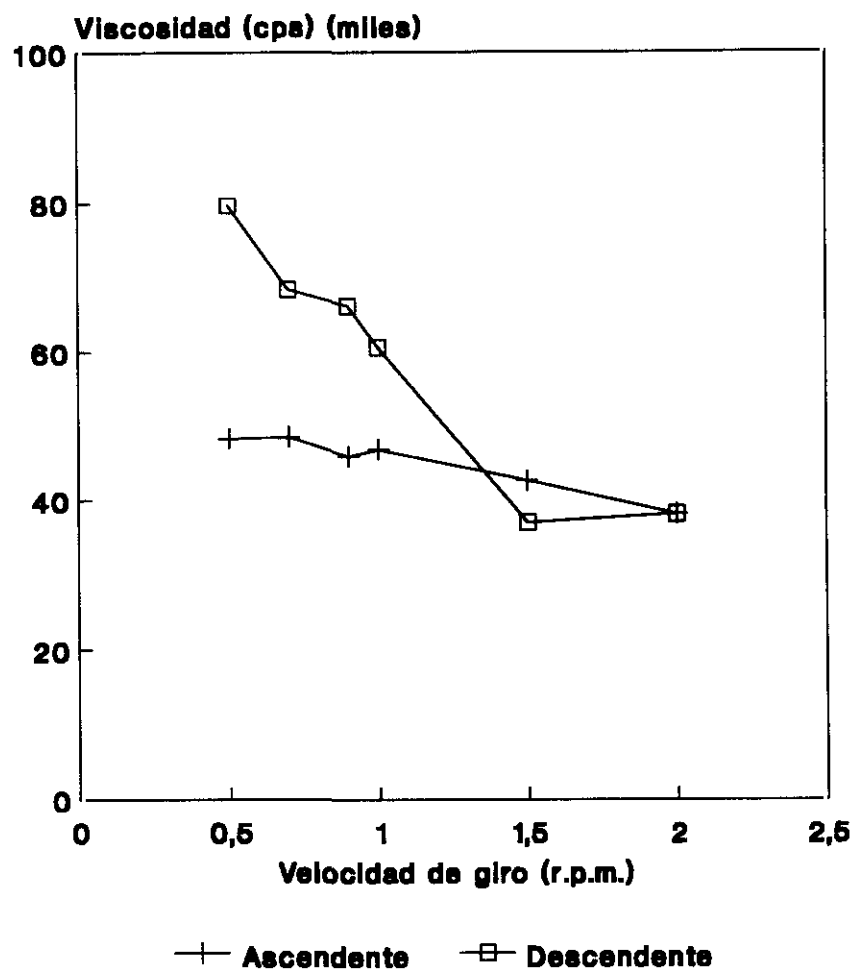


TABLA CCXIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,5	31,1 ± 0,6	61107 ± 1196	611,1 ± 12,0	1,0
0,7	38,0 ± 0,3	53319 ± 359,4	746,5 ± 5,0	1,4
0,9	43,7 ± 2,7	47865 ± 2858	861,6 ± 51,4	1,8
1,0	50,1 ± 4,4	49196 ± 4309	984,1 ± 86,4	2,0
1,5	62,0 ± 2,0	40646 ± 1274	1219 ± 37,9	3,0
2,0	33,6 ± 5,9	16617 ± 2853	664,7 ± 114,1	4,0
1,5	29,3 ± 6,6	19262 ± 4264	577,9 ± 127,9	3,0
1,0	21,8 ± 6,8	21571 ± 6523	431,4 ± 130,5	2,0
0,9	24,6 ± 4,0	26819 ± 4435	482,7 ± 79,8	1,8
0,7	20,5 ± 10,0	28515 ± 14221	399,2 ± 199,1	1,4
0,5	19,1 ± 8,2	37094 ± 16408	370,9 ± 164,1	1,0

TABLA CCXIV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,5	48,5 ± 1,1	95667 ± 2162	956,7 ± 21,6	1,0
0,7	54,8 ± 1,7	77147 ± 2357	1080 ± 33,1	1,4
0,9	60,6 ± 1,0	65935 ± 1042	1187 ± 18,6	1,8
1,0	66,3 ± 1,0	65195 ± 1133	1304 ± 22,6	2,0
1,5	74,2 ± 1,2	48586 ± 786,2	1457 ± 23,5	3,0
2,0	85,0 ± 5,0	41835 ± 2410	1673 ± 96,5	4,0
1,5	86,8 ± 3,4	56831 ± 2233	1705 ± 66,9	3,0
1,0	90,9 ± 3,4	89265 ± 3340	1785 ± 67,1	2,0
0,9	82,6 ± 7,2	89903 ± 8007	1618 ± 144,0	1,8
0,7	70,0 ± 3,3	97986 ± 4707	1372 ± 66,0	1,4
0,5	63,1 ± 2,1	124601 ± 4759	1246 ± 47,3	1,0

TABLA CCXV

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
0,5	29,7 ± 1,9	58760 ± 3597	587,6 ± 36,0	1,0
0,7	35,7 ± 1,3	50138 ± 1833	701,9 ± 25,6	1,4
0,9	45,1 ± 1,1	49147 ± 1155	884,6 ± 20,8	1,8
1,0	50,0 ± 2,4	49116 ± 2386	982,2 ± 47,5	2,0
1,5	58,1 ± 2,7	38042 ± 1751	1141 ± 52,4	3,0
2,0	56,7 ± 11,9	27942 ± 5757	1118 ± 230,0	4,0
1,5	48,1 ± 10,6	31591 ± 6909	947,8 ± 207,4	3,0
1,0	40,3 ± 8,6	39436 ± 8571	788,7 ± 171,4	2,0
0,9	45,0 ± 7,0	48840 ± 7834	879,0 ± 140,8	1,8
0,7	39,8 ± 5,7	55830 ± 7971	781,6 ± 111,6	1,4
0,5	41,2 ± 5,4	79550 ± 11469	795,5 ± 114,7	1,0

FIGURA 184

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

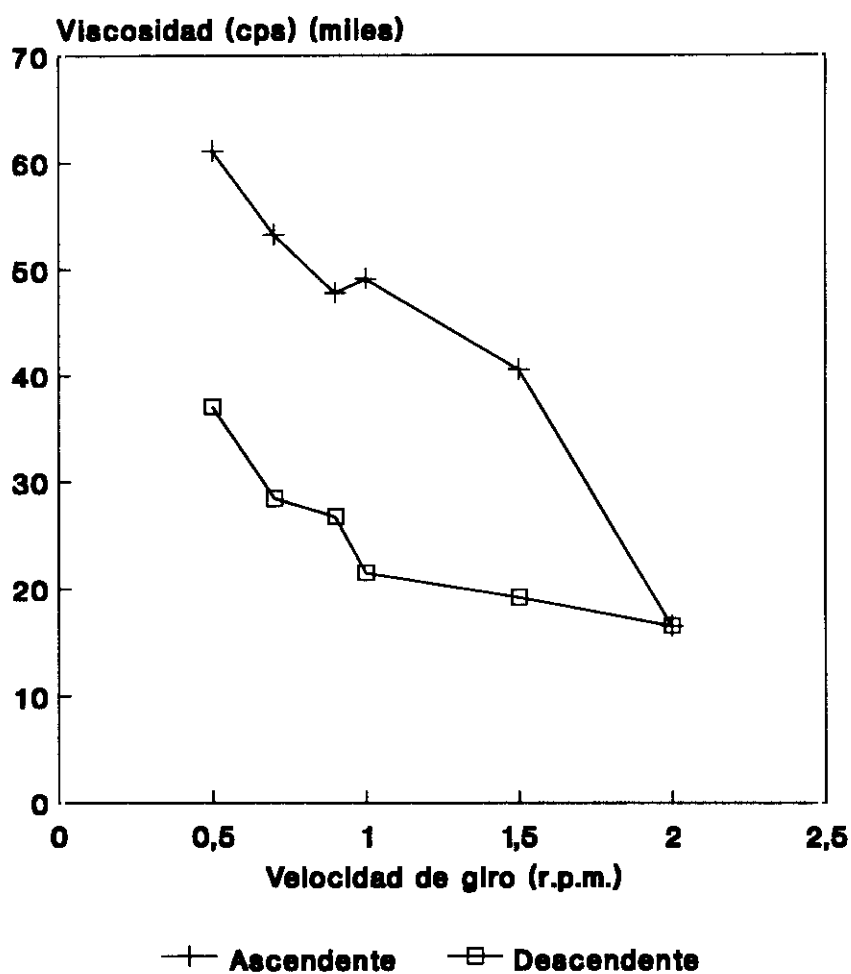


FIGURA 185

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

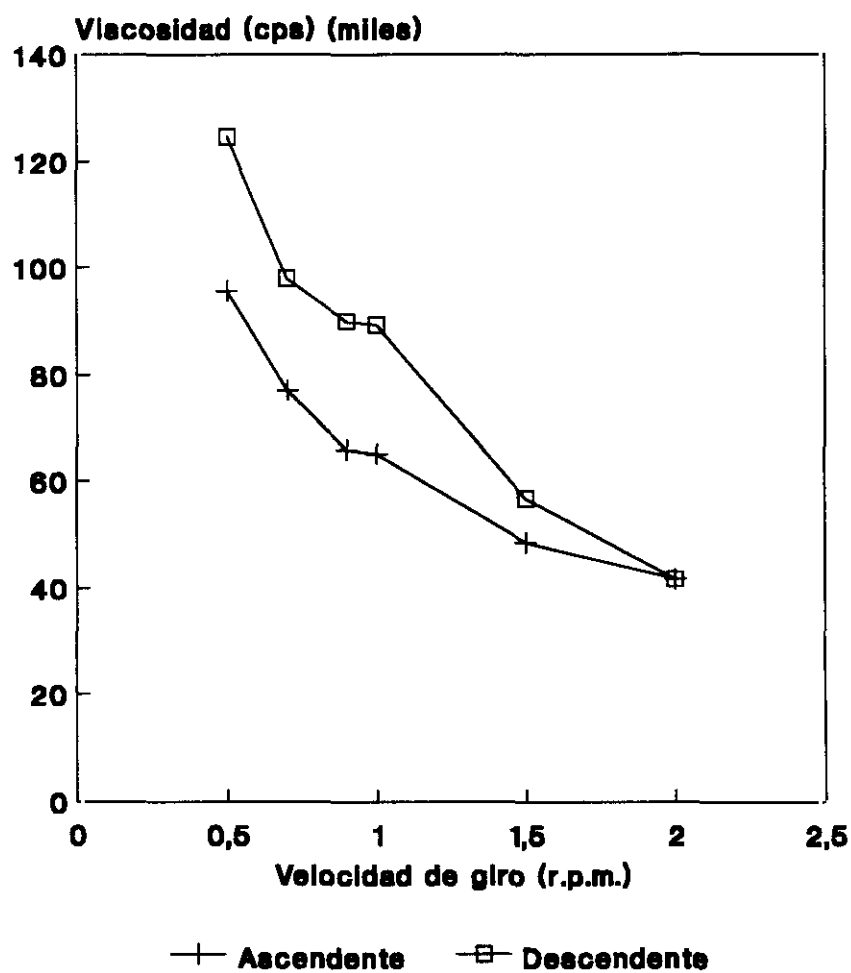
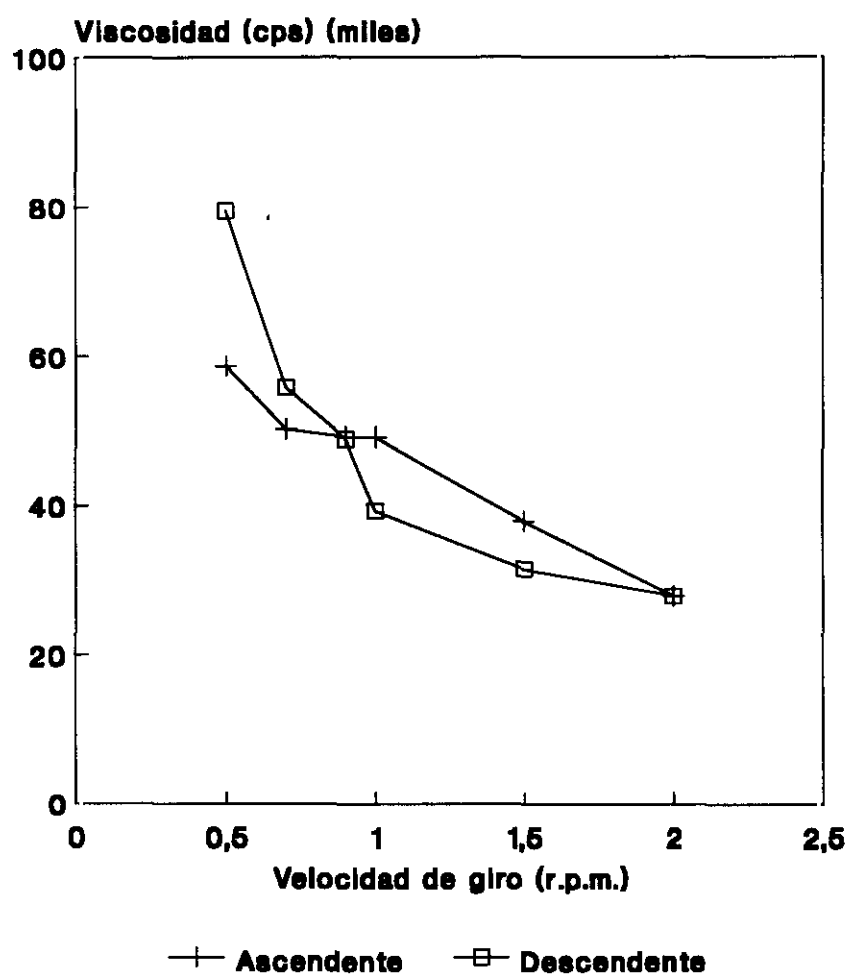


FIGURA 186

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en las experiencias fue el CP-41.

En la tabla CCXII se presentan los datos viscosimétricos medios obtenidos en el vehículo almacenado durante seis meses a temperatura ambiente y en la figura 183 se muestra el reograma correspondiente. A la velocidad de giro de 2 r.p.m., la fuerza de torsión así como la fuerza y velocidad de deformación poseen valores máximos, y la viscosidad es de 382 poises. El comportamiento reológico es el de un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico con un índice de tixotropía medio de 1,09.

Los valores medios de tres ensayos obtenidos en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se agrupan en las tablas CCXIII, CCXIV y CCXV, respectivamente. En las figuras 184, 185 y 186 se representan los reogramas correspondientes.

A temperatura ambiente, a la velocidad de giro de 1,5 r.p.m., la torsión presenta un máximo y la viscosidad aparente es de 406 poises, la adición de ketoprofeno en el vehículo no afecta al valor de la viscosidad aunque sí al comportamiento reológico. A 35° C, la viscosidad es de 418 poises a 2 r.p.m. y se observa una alteración del comportamiento reológico con la aparición de tixotropía negativa. A 45° C, la viscosidad es de 380 poises a 1,5 r.p.m., donde el valor de la torsión es máximo. Aunque la influencia de la temperatura de almacenamiento sobre los valores de la viscosidad es mínima, el comportamiento reológico se afecta significativamente.

El comportamiento reológico de las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos y tixotrópicos con un índice de tixotropía medio de 1,23; 1,15 y 1,22, respectivamente. En los reogramas obtenidos, se observa que existe una tixotropía parcialmente negativa en el vehículo de la formulación y en las

muestras sometidas a 45° C; la tixotropía es totalmente negativa en las muestras almacenadas a 35° C.

El modelo matemático de ajuste reológico, para el vehículo y las muestras almacenadas bajo diferentes temperaturas de estudio, corresponde a Casson por presentar una zona de retardo inicial y una vez sobrepasado el valor de ruptura el flujo se comporta de acuerdo con la ecuación de Power Law.

7.10.2.6 Granulometría

TABLA CCXVI

Medidas del tamaño de partícula obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

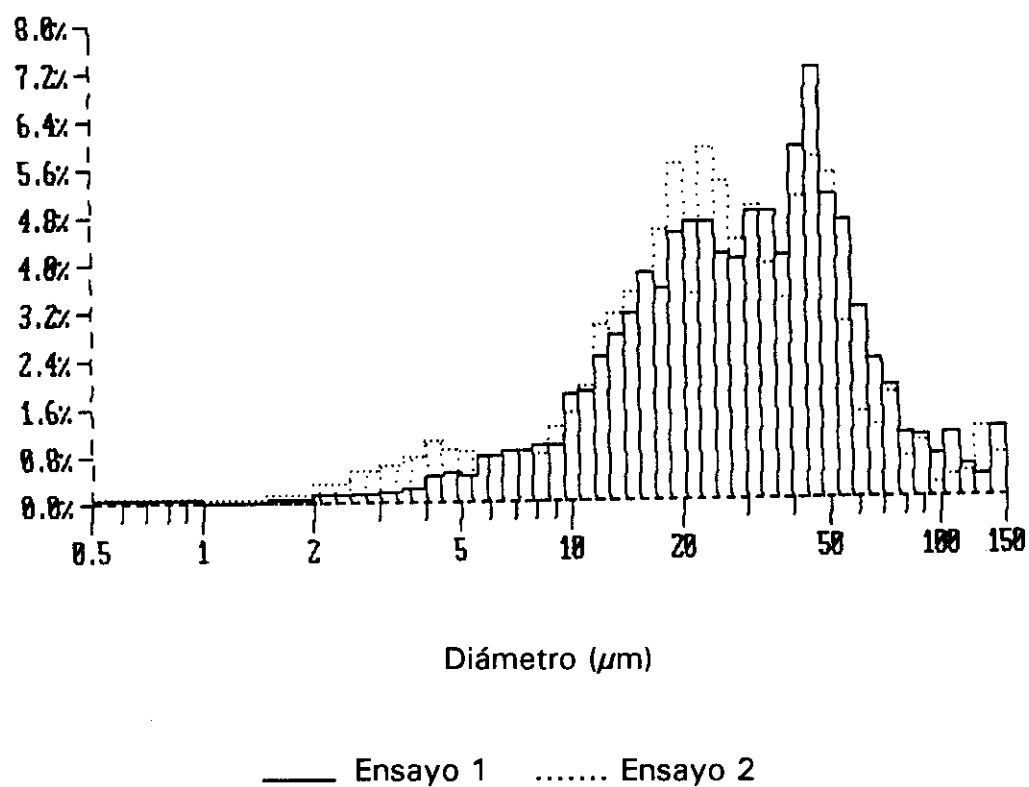
INTERVALO (μm)	DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULAS (%)			
	NÚMERO		ÁREA	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
0,0 - 1,0	53,85	52,67	0,78	0,43
1,0 - 2,0	11,07	12,54	0,68	0,41
2,0 - 3,0	11,49	7,44	1,84	0,66
3,0 - 4,0	6,85	3,66	2,13	0,65
4,0 - 5,0	4,54	3,87	2,30	1,13
5,0 - 6,0	2,05	2,75	1,56	1,23
6,0 - 7,0	1,26	2,10	1,36	1,29
7,0 - 8,0	0,85	1,52	1,21	1,23
8,0 - 9,0	0,59	1,15	1,09	1,20
9,0 - 10,0	0,69	1,03	1,59	1,37
10,0 - 20,0	4,65	7,45	25,30	22,40
20,0 - 30,0	1,32	2,18	20,09	18,38
30,0 - 40,0	0,41	0,81	12,17	13,96
40,0 - 50,0	0,25	0,51	12,53	14,56
50,0 - 60,0	0,09	0,21	6,64	9,09
60,0 - 70,0	0,02	0,07	2,34	3,99
70,0 - 80,0	0,01	0,03	2,07	2,62
80,0 - 90,0	0,00	0,01	0,69	1,09
90,0 - 100,0	0,00	0,01	0,92	1,00
100,0 - 150,0	0,01	0,02	2,71	3,33

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ENSAYO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

DIÁMETRO MEDIO (μm) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR (μm)					
LONGITUD			ÁREA		
Ensayo 1	Ensayo 2	Media	Ensayo 1	Ensayo 2	Media
2,99 \pm 5,48	3,95 \pm 7,28	3,47 \pm 6,38	6,24 \pm 6,37	8,28 \pm 8,48	7,26 \pm 7,42

FIGURA 187

Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula en área obtenida en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.



Conclusión parcial

En la tabla CCXVI se recogen los datos obtenidos en las muestras almacenadas seis meses a temperatura ambiente, distribución del tamaño de partícula en número y en área considerado un intervalo de 0-150 μm y en la parte inferior se muestran los resultados estadísticos correspondientes al diámetro medio de longitud y al diámetro medio de área.

En la distribución en número el porcentaje mayor de partículas se encuentra en el intervalo de 0-3 μm , mientras que en la distribución en área el porcentaje es mayor en el intervalo de 10-50 μm . El diámetro medio de longitud es de 3,47 μm y el diámetro medio de área es de 7,26 μm .

La figura 187 representa el histograma de los datos de tamaño de partícula en la distribución en área.

Las muestras sometidas a 35° C durante seis meses, no se dispersaron bajo las condiciones de ensayo que se utilizaron para el caso anterior (muestra a temperatura ambiente), tampoco se obtuvo dispersión cuando se aumentó el tiempo de agitación.

Las muestras almacenadas seis meses a 45° C se disolvieron prácticamente por completo, salvo unas partículas grandes que se encontraron en suspensión. No pudo realizarse el recuento de partículas por no encontrarse éstas en el intervalo de medida.

7.10.2.7 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CCXVII

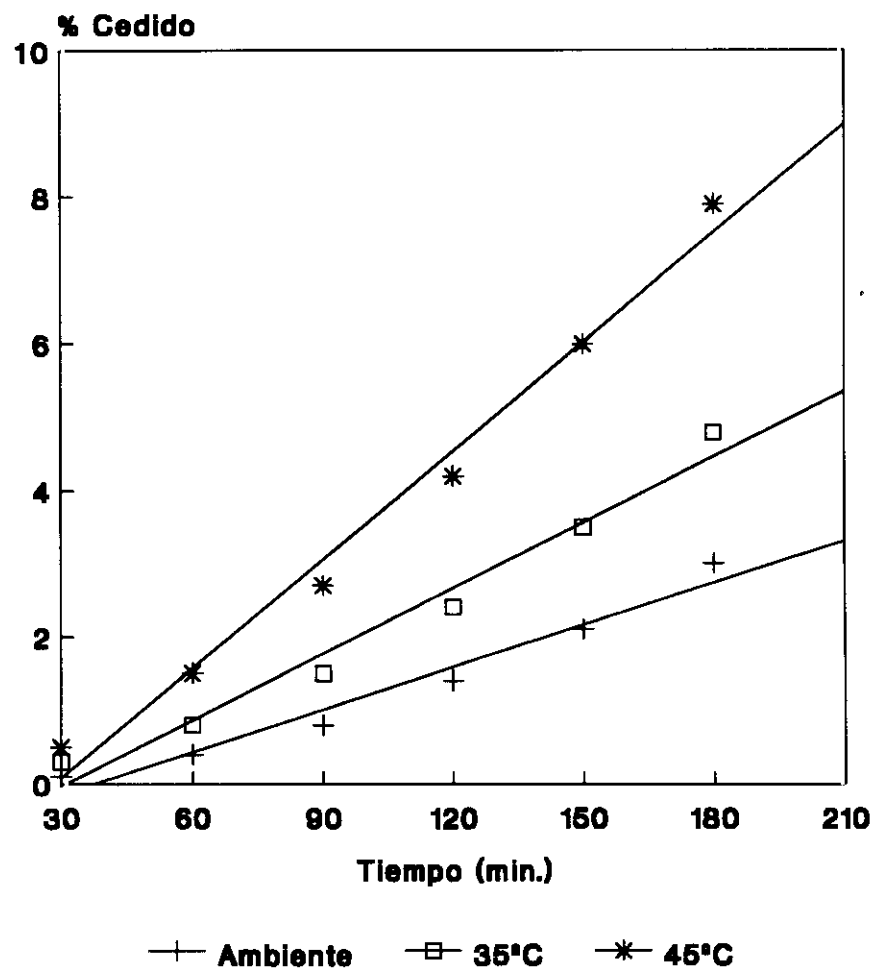
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0	0,5 \pm 0,0
60	0,4 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1
90	0,8 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1	2,7 \pm 0,3
120	1,4 \pm 0,1	2,4 \pm 0,2	4,2 \pm 0,4
150	2,1 \pm 0,2	3,5 \pm 0,2	6,0 \pm 0,6
180	3,0 \pm 0,2	4,8 \pm 0,3	7,9 \pm 0,9

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,68	- 0,97	- 1,36
b	0,02	0,03	0,05
r	0,985	0,988	0,992
ORDEN UNO			
a	0,10	0,22	0,46
b	0,02	0,02	0,02
r	0,971	0,973	0,972
HIGUCHI			
a	- 2,17	- 3,35	- 5,26
b	0,35	0,56	0,92
r	0,956	0,962	0,970

FIGURA 188

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza del factor temperatura de almacenamiento, para las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de estudio, para un nivel de significación $p < 0,001$.

Conclusión parcial

En la tabla CCXVII se exponen los datos de cesión del ketoprofeno a través de membrana después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior se muestran los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno a las tres horas de ensayo, fue aproximadamente del 3 % en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, se incrementó alrededor de un 1 % en las muestras sometidas a 35° C, y aproximadamente hasta un 4 % en las muestras sometidas a 45° C. El mejor ajuste cinético lo presentó la ecuación de orden cero.

La representación gráfica de la cesión del ketoprofeno, después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio, se efectúa en la figura 188. Se comprueba un aumento de la velocidad de difusión del principio activo en función del incremento de la temperatura de almacenamiento.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN X

- El ketoprofeno se mantiene estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C. Por el contrario, a 45° C se detecta un proceso degradativo de orden cero.
- Los caracteres organolépticos iniciales, se mantienen durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. No ocurre lo mismo a 45° C, donde se observa ausencia de homogeneidad a partir del tercer mes de almacenamiento. El pH manifiesta una tendencia a disminuir en el transcurso del estudio.
- El comportamiento penetrométrico después de tres meses de almacenamiento, se mantiene a las diferentes temperaturas de estudio. Al finalizar el estudio, la consistencia fue similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C; el ensayo a 45° C tuvo que interrumpirse debido a la falta de homogeneidad en estas muestras.
La velocidad de penetración fue similar a la obtenida en las Formulaciones III, IV, VI y VII.
- La extensibilidad es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, por el contrario a 45° C se observa un cambio en el comportamiento extensométrico con un aumento de la extensibilidad. El valor de la ordenada en el origen del ajuste lineal fue similar al obtenido en la Formulación V.
- La fluidez del vehículo de la formulación se incrementa después del almacenamiento a 45° C, produciéndose un cambio en el comportamiento deslizador a esta temperatura.
- El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano,

pseudoplástico y tixotrópico. Las temperaturas de almacenamiento influyen sobre las características reológicas, observándose una tixotropía negativa en las muestras almacenadas a 35° C. Las ecuaciones de ajuste corresponden a Casson y Power Law.

- El estudio del tamaño de partícula sólo pudo realizarse en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, debido a que a 35° C no se obtuvo dispersión de la muestra bajo las mismas condiciones experimentales, y a 45° C las partículas no se hallaron en el intervalo de medida.
- La cesión a través de membrana del ketoprofeno se ajustó al modelo cinético de orden cero. Se observó un incremento en la velocidad de liberación del principio activo en función del aumento en la temperatura de almacenamiento. El ketoprofeno liberado después de una hora de ensayo fue semejante al cedido por las Formulaciones V, VI, VII y VIII.
La cesión de ketoprofeno después de dos horas de ensayo y el parámetro velocidad de liberación al líquido receptor, fueron similares a los obtenidos en las Formulaciones VII y VIII.
La liberación del principio activo transcurridas tres horas de ensayo fue similar a la obtenida en la Formulación VII.

7.11 Formulación XI

7.11.1 ENSATOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

TABLA CCXVIII

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	Absorbancia		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,693	0,692	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,693	0,693	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	35	0,695	0,694	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	45	0,694	0,694	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
2	21 - 25	0,692	0,693	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	35	0,691	0,692	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	45	0,689	0,690	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
3	21 - 25	0,691	0,690	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	35	0,701	0,693	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	45	0,618	0,620	1,1	1,1	1,1 (84,6) \pm 0,0
4	21 - 25	0,689	0,694	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	35	0,697	0,694	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	45	0,451	0,449	0,8	0,8	0,8 (61,5) \pm 0,0
5	21 - 25	0,688	0,690	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	35	0,687	0,689	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	45	0,445	0,447	0,8	0,8	0,8 (61,5) \pm 0,0
6	21 - 25	0,701	0,695	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	35	0,713	0,693	1,3	1,3	1,3 (100) \pm 0,0
	45	0,430	0,441	0,8	0,8	0,8 (61,5) \pm 0,0

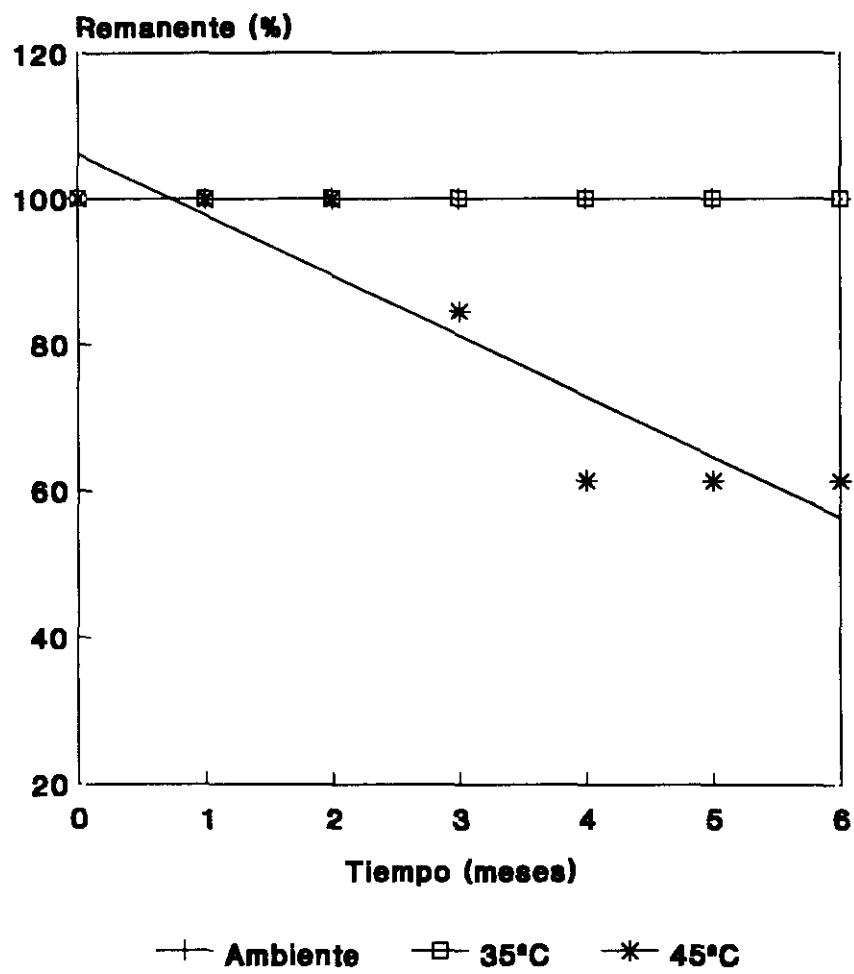
TABLA CCXIX

Ajuste a modelos cinéticos.

ECUACIÓN DE AJUSTE		TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
		AMBIENTE	35° C	45° C
ORDEN CERO	a	-	-	1,38
	b	-	-	- 0,11 (s = 0,02)
	r	-	-	- 0,923 (p = 0,01)
ORDEN UNO	a	-	-	1,41
	b	-	-	- 0,10 (s = 0,02)
	r	-	-	0,919 (p = 0,01)

FIGURA 189

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla CCXVIII se expone el contenido de ketoprofeno en las muestras valoradas durante la experiencia a diferentes temperaturas de almacenamiento. A temperatura ambiente y a 35° C, se mantiene la concentración inicial durante todo el periodo de almacenamiento. A 45° C, en el tercer mes de almacenamiento se produce una pérdida del 16 % de ketoprofeno y a partir del cuarto mes la degradación asciende al 39 %.

El ajuste a modelos cinéticos del proceso degradativo que se observa a 45° C, se muestra en la tabla CCXIX. La ecuación de orden cero es la que presenta un mejor ajuste como se demuestra por su elevado coeficiente de regresión - 0,923. La constante de velocidad de degradación posee un valor bajo por lo que el proceso de degradación es lento.

En la figura 189 se expone la representación gráfica de los datos experimentales. A temperatura ambiente y a 35° C, se obtiene una recta horizontal que manifiesta la estabilidad química de la formulación a estas temperaturas. A 45° C, se obtiene una recta de pendiente negativa cuyo valor es - 0,11 meses⁻¹.

7.11.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.11.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA CCXX

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Color blanco, brillante, homogénea. Extensible, blanda. Evanesciente, lavable.	4,3
1	21 - 25	Sin cambios	4,3
	35		4,3
	45		4,3
2	21 - 25	Sin cambios	4,3
	35		4,3
	45		4,3
3	21 - 25	Sin cambios	4,3
	35		4,3
	45		4,3
4	21 - 25	Sin cambios	4,3
	35	Sin cambios	4,3
	45	Cambio en el olor	4,3
5	21 - 25	Sin cambios	4,4
	35	Olor a rancio	4,3
	45	Olor a rancio y separación de fases	4,4
6	21 - 25	Sin cambios	4,4
	35	Olor a rancio	4,3
	45	Olor a rancio y separación de fases	4,3

Conclusión parcial

En la tabla CCXX se expone la evolución de los caracteres organolépticos de la formulación y su pH durante el periodo de almacenamiento bajo diferentes temperaturas de estudio.

Los caracteres organolépticos iniciales son galénicamente aceptables y presenta un buen comportamiento en aplicación, durante el periodo de almacenamiento a temperatura ambiente se mantienen las características iniciales de la formulación. A 35° C, a partir del quinto mes de almacenamiento aparecen signos de enranciamiento, con un olor característico. A 45° C, en el cuarto mes de almacenamiento aparecen signos de enranciamiento con cambio en el olor de la formulación y a partir del quinto mes además se observa separación de fases.

7.11.2.2 Penetrometría

TABLA CCXXI

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (--° C)	MES 1 (22° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (18° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (23° C)	MES 6 (21° C)
5	-	330 ± 1,7	-	334 ± 1,5	-	339 ± 1,2	318 ± 1,7
7	-	330 ± 1,7	-	334 ± 1,5	-	339 ± 0,9	320 ± 0,9
10	-	331 ± 1,5	-	334 ± 1,8	-	340 ± 1,1	322 ± 0,4
15	-	331 ± 1,7	-	335 ± 1,5	-	340 ± 1,1	324 ± 0,4
30	-	332 ± 1,6	-	336 ± 1,9	-	341 ± 1,2	327 ± 1,1
60	-	334 ± 1,3	-	337 ± 1,5	-	342 ± 1,2	330 ± 1,1
120	-	336 ± 1,7	-	339 ± 1,9	-	343 ± 1,8	334 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	-	326,50	-	330,88	-	336,77	310,82
b	-	0,00	-	0,00	-	0,00	0,01
r	-	0,973	-	0,974	-	0,991	0,998
LOGARÍTMICO							
a	-	326,45	-	330,84	-	336,75	310,50
b	-	1,86	-	1,59	-	1,28	4,87
r	-	0,972	-	0,974	-	0,990	0,999

TABLA CCXXII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (17° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (21° C)
5	-	-	330 ± 1,6	-	328 ± 1,1	312 ± 1,6
7	-	-	330 ± 1,2	-	328 ± 0,8	314 ± 1,1
10	-	-	331 ± 1,2	-	328 ± 1,1	317 ± 1,5
15	-	-	331 ± 0,5	-	329 ± 0,8	319 ± 1,1
30	-	-	333 ± 0,4	-	330 ± 1,1	324 ± 0,8
60	-	-	335 ± 0,8	-	332 ± 0,8	328 ± 0,9
120	-	-	337 ± 0,4	-	335 ± 1,2	333 ± 0,9

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	325,73	-	323,62	302,04
b	-	-	0,00	-	0,00	0,00
r	-	-	0,983	-	0,956	0,999
LOGARÍTMICO						
a	-	-	325,66	-	323,54	301,45
b	-	-	2,27	-	2,17	6,56
r	-	-	0,982	-	0,956	0,999

TABLA CCXXIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (18° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
5	-	-	312 ± 0,7	-	-	-
7	-	-	313 ± 0,9	-	-	-
10	-	-	315 ± 0,4	-	-	-
15	-	-	318 ± 0,8	-	-	-
30	-	-	323 ± 0,4	-	-	-
60	-	-	329 ± 1,1	-	-	-
120	-	-	335 ± 1,6	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	299,41	-	-	-
b	-	-	0,00	-	-	-
r	-	-	0,996	-	-	-
LOGARÍTMICO						
a	-	-	298,63	-	-	-
b	-	-	7,41	-	-	-
r	-	-	0,995	-	-	-

FIGURA 190

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

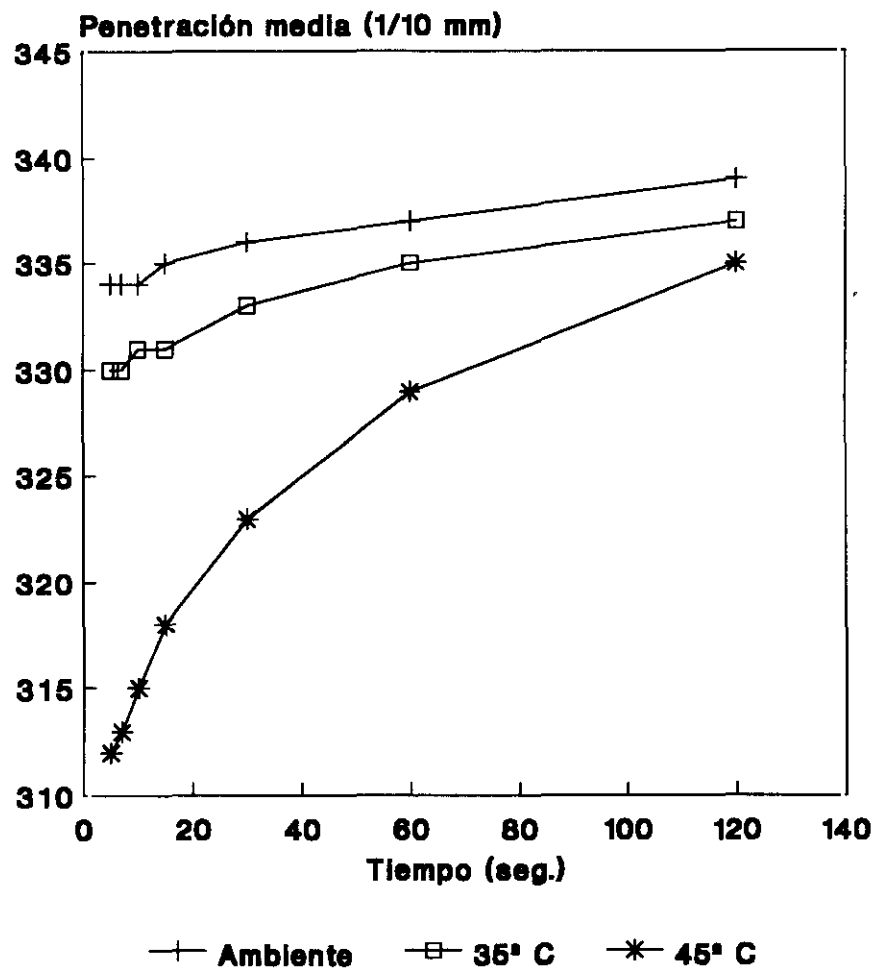


FIGURA 191

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

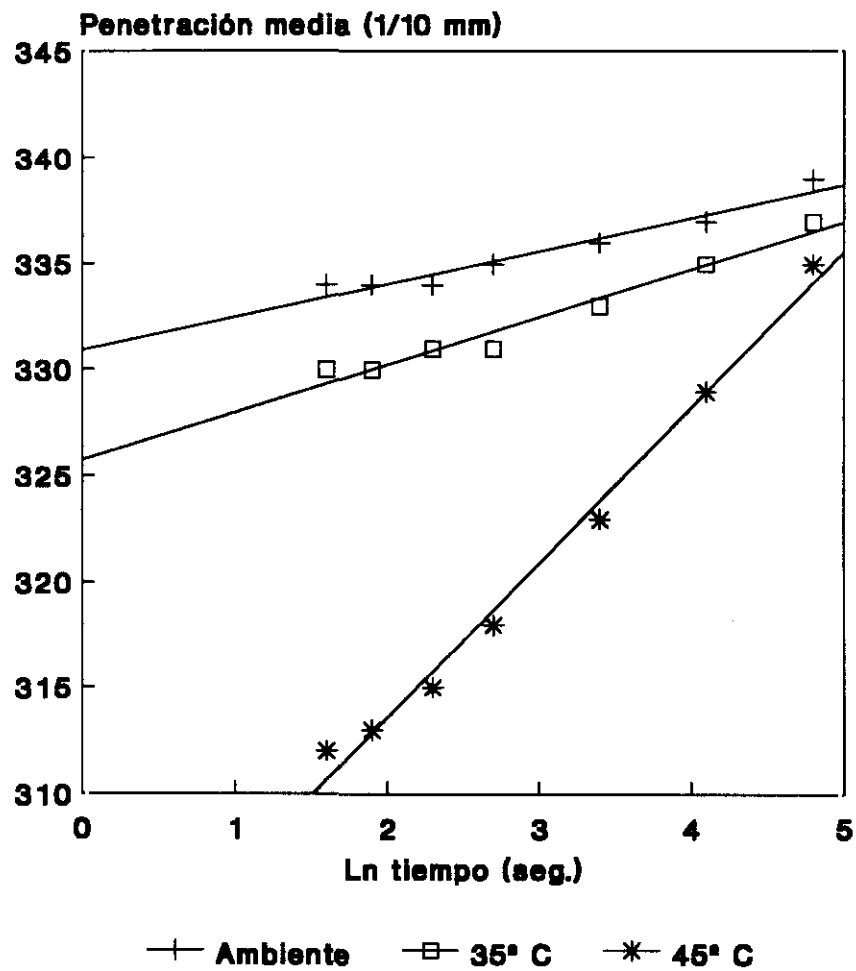


FIGURA 192

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

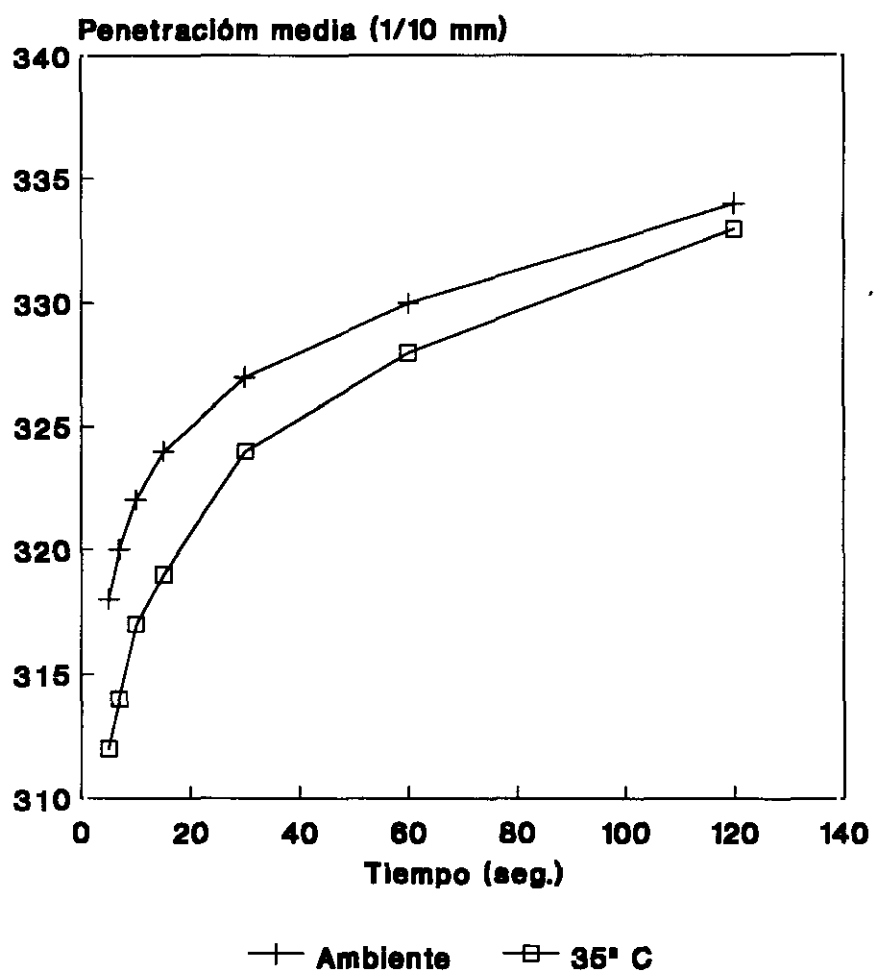
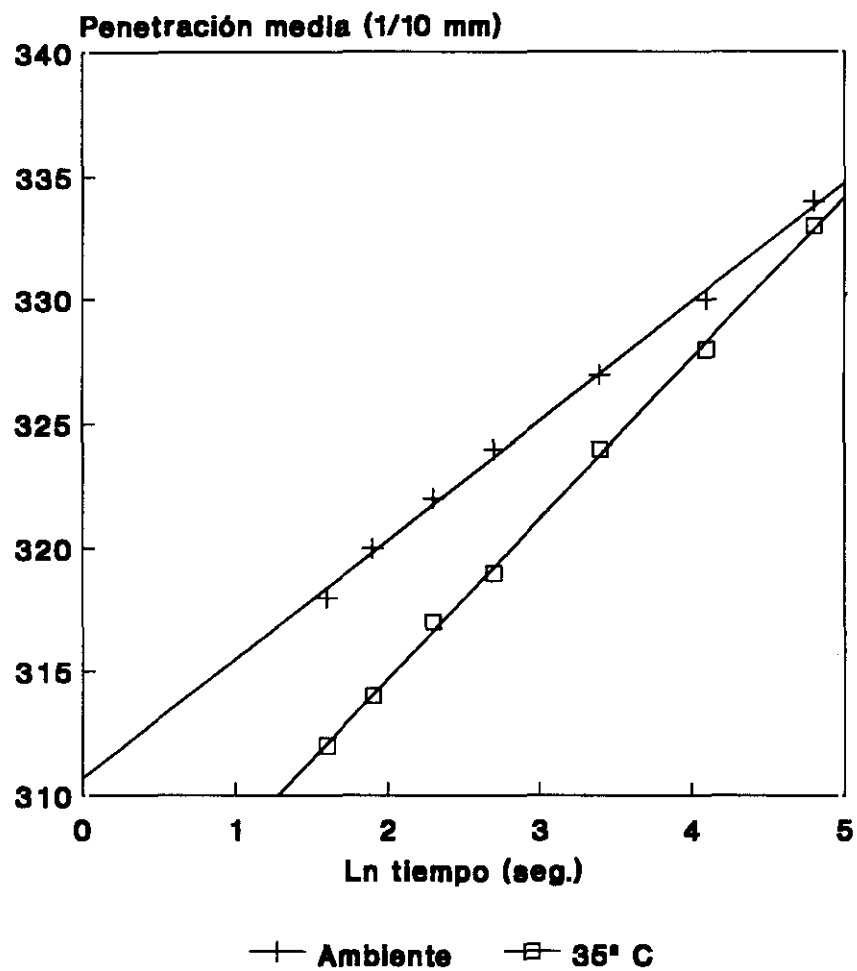


FIGURA 193

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza se realizó sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos
- pendiente del ajuste logarítmico
- ordenada en el origen del ajuste logarítmico

Los factores temperatura y periodo de almacenamiento afectaron significativamente ($p < 0,01$) a las variables de penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, así como a la ordenada del ajuste logarítmico, y su interacción fue significativa.

El efecto sobre el valor de la pendiente también fue significativo ($p < 0,01$), pero no se observó interacción entre los factores de influencia. Aplicado el contraste múltiple según la prueba de Scheffé, no se hallaron diferencias significativas entre el tercer y quinto mes de almacenamiento.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

La penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, así como la pendiente y la ordenada, presentaron diferencias significativas ($p < 0,01$) durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Se aplicó la prueba de Scheffé para evaluar si las diferencias eran o no significativas entre los meses de almacenamiento.

A temperatura ambiente, la penetración a un minuto no fue significativamente diferente entre el primer y tercer mes de almacenamiento; la penetración a los dos minutos no presentó diferencias significativas entre el primer, tercer y sexto mes. La pendiente no fue significativamente diferente entre el primer, tercer y quinto mes de almacenamiento.

A 35° C, los valores de la pendiente, ordenada y el valor de la penetración a los cinco segundos no fueron significativamente diferentes entre el tercer y quinto mes de almacenamiento; la penetración a los dos minutos no presentó diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres meses bajo diferentes temperaturas de estudio

Para todas las variables de estudio se hallaron diferencias significativas, para un nivel de significación $p < 0,01$.

Aplicada la prueba de contraste múltiple de Scheffé, no se encontraron diferencias significativas en el valor de la pendiente y de la penetración a un minuto, entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 35° C; la penetración a los dos minutos no fue significativamente diferente entre las muestras situadas a temperatura ambiente y a 35° C, ni entre las muestras a 35° C y 45° C.

Prueba de la t de Student

Esta prueba se aplica para evaluar la influencia de la temperatura, ambiental y 35° C, sobre las muestras almacenadas durante seis meses. Las diferencias encontradas fueron significativas en el caso de la pendiente ($p < 0,01$), ordenada ($p < 0,001$) y la penetración a los cinco segundos ($p < 0,001$) y un minuto ($p < 0,05$). La penetración a los dos minutos no fue significativamente diferente.

Conclusión parcial

En las tablas CCXXI, CCXXII y CCXXIII se exponen los datos penetrométricos obtenidos durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de las tablas se presentan los resultados del ajuste potencial y logarítmico.

A temperatura ambiente y a 35° C, se observa en el sexto mes de almacenamiento un incremento de la velocidad de penetración del cono en la muestra. A 45° C, sólo se obtuvieron datos en el tercer mes de almacenamiento ya que posteriormente las muestras presentaron separación de fases.

En las figuras 190 y 192 se realiza la representación gráfica de los datos penetrométricos obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo las diferentes temperaturas de estudio, y en las figuras 191 y 193 se representan las rectas correspondientes al ajuste logarítmico de los datos.

A los tres meses de almacenamiento, la consistencia y la velocidad de penetración aumentan en función del incremento de la temperatura de almacenamiento. Transcurridos seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C, se observa una ligera disminución en la consistencia de las muestras sometidas a 35° C y una mayor velocidad de penetración del cono.

En esta formulación, se observa que el comportamiento penetrométrico cambia en función de la temperatura de almacenamiento y que las rectas correspondientes a los seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente y a 35° C, así como la recta que representa los datos obtenidos a los tres meses de almacenamiento a 45° C, poseen unas pendientes elevadas.

7.11.2.3 Extensometría

TABLA CCXXIV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (20° C)	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (19° C)	MES 6 (16° C)
28 (P)	201 ± 0	-	-	216 ± 22	-	222 ± 22	176 ± 14
50 + P	490 ± 0	-	-	460 ± 46	-	483 ± 32	380 ± 20
100 + P	665 ± 10	-	-	643 ± 52	-	679 ± 37	539 ± 34
200 + P	956 ± 23	-	-	877 ± 73	-	951 ± 69	784 ± 53
300 + P	1158 ± 32	-	-	1111 ± 95	-	1164 ± 66	962 ± 33

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	20,32	-	-	25,05	-	24,52	18,14
b	0,71	-	-	0,66	-	0,67	0,69
r	0,994	-	-	0,998	-	0,997	0,999
LINEAL							
a	208,13	-	-	209,64	-	218,91	163,09
b	3,08	-	-	2,86	-	3,05	2,57
r	0,982	-	-	0,987	-	0,985	0,988

TABLA CCXXV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)1	MES 5 (19° C)	MES 6 (17° C)
28 (P)	-	-	176 ± 0	-	136 ± 5	141 ± 11
50 + P	-	-	452 ± 0	-	339 ± 9	359 ± 18
100 + P	-	-	615 ± 0	-	510 ± 20	522 ± 11
200 + P	-	-	865 ± 14	-	730 ± 0	759 ± 20
300 + P	-	-	1075 ± 0	-	923 ± 14	935 ± 38

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	17,09	-	10,93	11,68
b	-	-	0,73	-	0,78	0,77
r	-	-	0,993	-	0,996	0,995
LINEAL						
a	-	-	185,63	-	125,43	136,97
b	-	-	2,86	-	2,55	2,57
r	-	-	0,982	-	0,988	0,985

TABLA CCXXVI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (--° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (--° C)	MES 6 (--° C)
28 (P)	-	-	160 ± 6	-	-	-
50 + P	-	-	404 ± 23	-	-	-
100 + P	-	-	611 ± 35	-	-	-
200 + P	-	-	877 ± 68	-	-	-
300 + P	-	-	1116 ± 39	-	-	-

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	12,37	-	-	-
b	-	-	0,79	-	-	-
r	-	-	0,996	-	-	-
LINEAL						
a	-	-	144,93	-	-	-
b	-	-	3,10	-	-	-
r	-	-	0,988	-	-	-

FIGURA 194

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

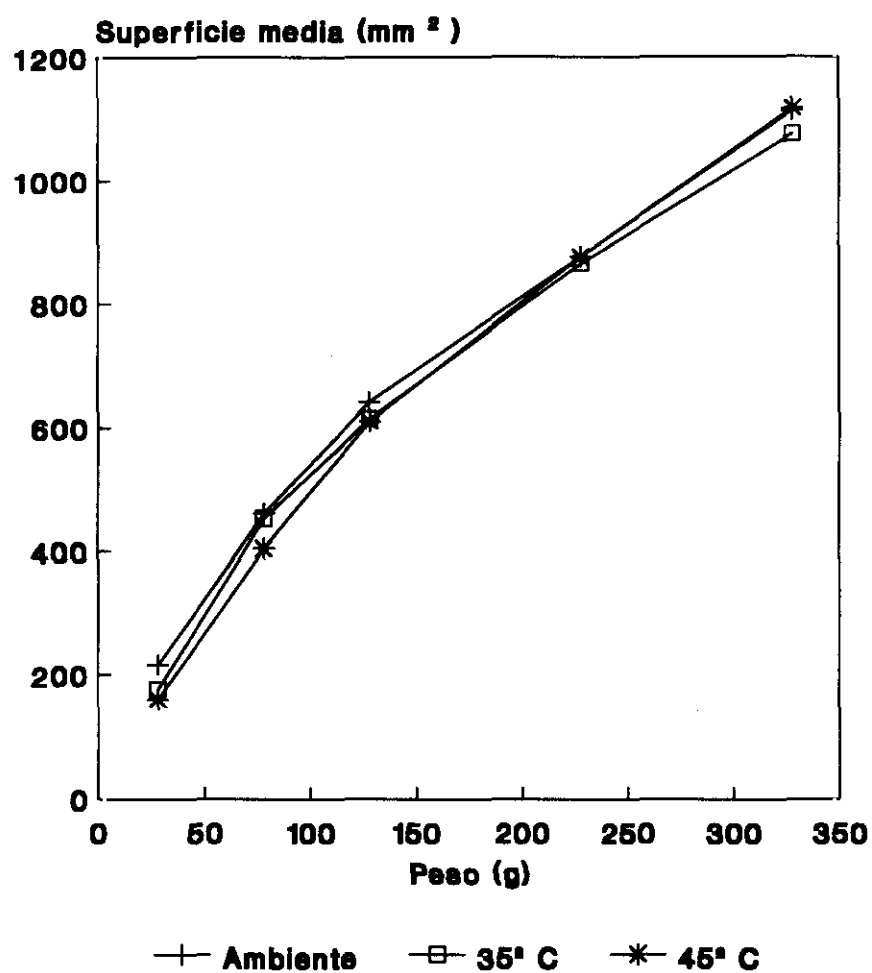
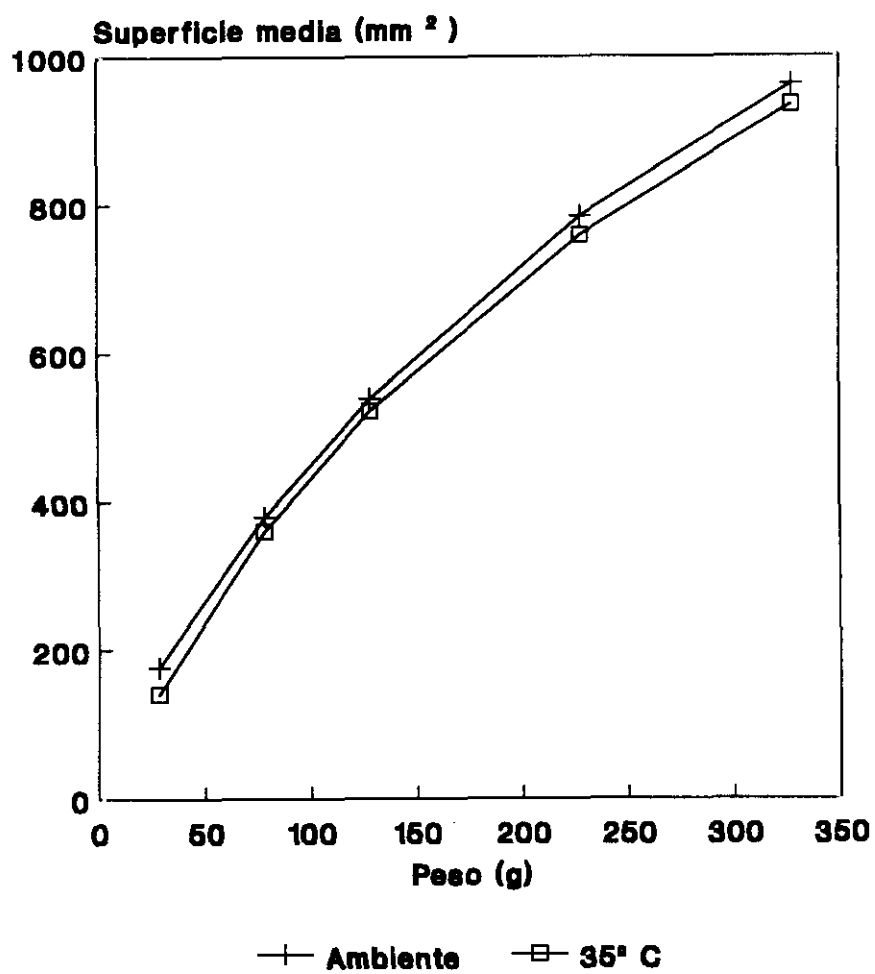


FIGURA 195

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza de dos factores, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- superficie con 300 g de peso
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Los factores influyeron significativamente, para un nivel de significación $p < 0,01$, sobre las variables de estudio y se observó interacción significativa entre los factores.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza el análisis de la varianza de un factor como se expone:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente y 35° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, para un nivel de significación $p < 0,01$. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y 300 g y la ordenada no presentaron diferencias significativas entre el valor inicial y en el tercer y quinto

mes. El índice de extensibilidad y la pendiente no fueron significativamente diferentes entre su valor inicial y en el tercer y quinto mes, ni entre el tercer y sexto mes.

A 35° C, también se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en todas las variables de estudio. Aplicada la prueba de Scheffé, la superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, así como la pendiente y la ordenada, no presentaron diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres meses bajo diferentes temperaturas de estudio

No se encontraron diferencias significativas excepto en la ordenada, para un nivel de significación $p < 0,01$. Aplicada la prueba de Scheffé, no se hallaron diferencias significativas en el valor de la ordenada a temperatura ambiente y 35° C.

Prueba de la t de Student

Este estadístico evalúa la influencia de la temperatura ambiental y 35° C, sobre las muestras almacenadas durante seis meses.

No se hallaron diferencias significativas en las variables de estudio, excepto en el valor de la ordenada para un nivel de significación $p < 0,05$.

Conclusión parcial

Las tablas CCXXIV, CCXXV y CCXXVI exponen las medidas extensométricas realizadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de estas tablas se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad presentó un valor aproximado entre

700 mm² y 900 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 700 mm² y 800 mm² a 35° C, y 877 mm² en las muestras sometidas a 45° C durante tres meses, no se pudieron realizar ensayos posteriores debido a la separación de fases en las muestras.

En las figuras 194 y 195 se representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas. En el tercer mes, se observa que la extensibilidad es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. En el sexto mes, se comprueba que la extensibilidad es semejante a temperatura ambiente y 35° C.

7.11.2.4 Viscosimetría

TABLA CCXXVII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	36,4 ± 2,4	713,2 ± 48,6	713,2 ± 48,6	100
100,0	39,2 ± 2,7	385,0 ± 27,0	769,9 ± 54,0	200
120,0	39,4 ± 3,2	322,2 ± 26,2	773,3 ± 62,9	240
150,0	41,6 ± 2,9	271,9 ± 19,5	815,8 ± 58,4	300
200,0	45,7 ± 3,8	225,4 ± 18,0	901,7 ± 72,2	400
225,0	46,9 ± 3,7	205,6 ± 15,8	925,1 ± 70,8	450
250,0	48,2 ± 4,0	190,5 ± 14,8	952,3 ± 74,0	500
225,0	43,4 ± 3,7	190,0 ± 15,5	855,2 ± 69,9	450
200,0	39,5 ± 3,2	194,9 ± 15,2	779,6 ± 60,8	400
150,0	31,3 ± 2,5	206,5 ± 15,5	619,4 ± 46,5	300
120,0	26,7 ± 1,8	220,1 ± 14,3	528,3 ± 34,2	240
100,0	23,5 ± 1,8	231,7 ± 17,1	463,4 ± 34,2	200
50,0	14,7 ± 1,0	289,2 ± 19,7	289,2 ± 19,7	100

TABLA CCXXVIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
50,0	13,0 ± 0,9	256,3 ± 17,8	256,3 ± 17,8	100
100,0	13,8 ± 1,1	135,4 ± 10,8	270,8 ± 21,6	200
120,0	13,5 ± 1,0	110,2 ± 8,6	264,5 ± 20,6	240
150,0	14,4 ± 1,2	95,8 ± 7,5	287,5 ± 22,6	300
200,0	17,2 ± 1,1	84,5 ± 5,7	337,9 ± 22,7	400
225,0	17,5 ± 1,4	76,4 ± 6,2	343,8 ± 27,7	450
250,0	18,2 ± 1,4	71,8 ± 5,5	359,3 ± 27,8	500
225,0	16,3 ± 1,3	71,7 ± 5,7	322,8 ± 25,7	450
200,0	15,1 ± 1,2	73,9 ± 5,9	295,4 ± 23,7	400
150,0	12,0 ± 0,9	79,0 ± 6,2	237,1 ± 18,7	300
120,0	10,5 ± 0,8	86,0 ± 7,1	204,0 ± 15,9	240
100,0	9,2 ± 0,6	91,3 ± 6,8	182,6 ± 13,7	200
50,0	6,0 ± 0,4	118,6 ± 7,9	118,6 ± 7,9	100

FIGURA 196

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

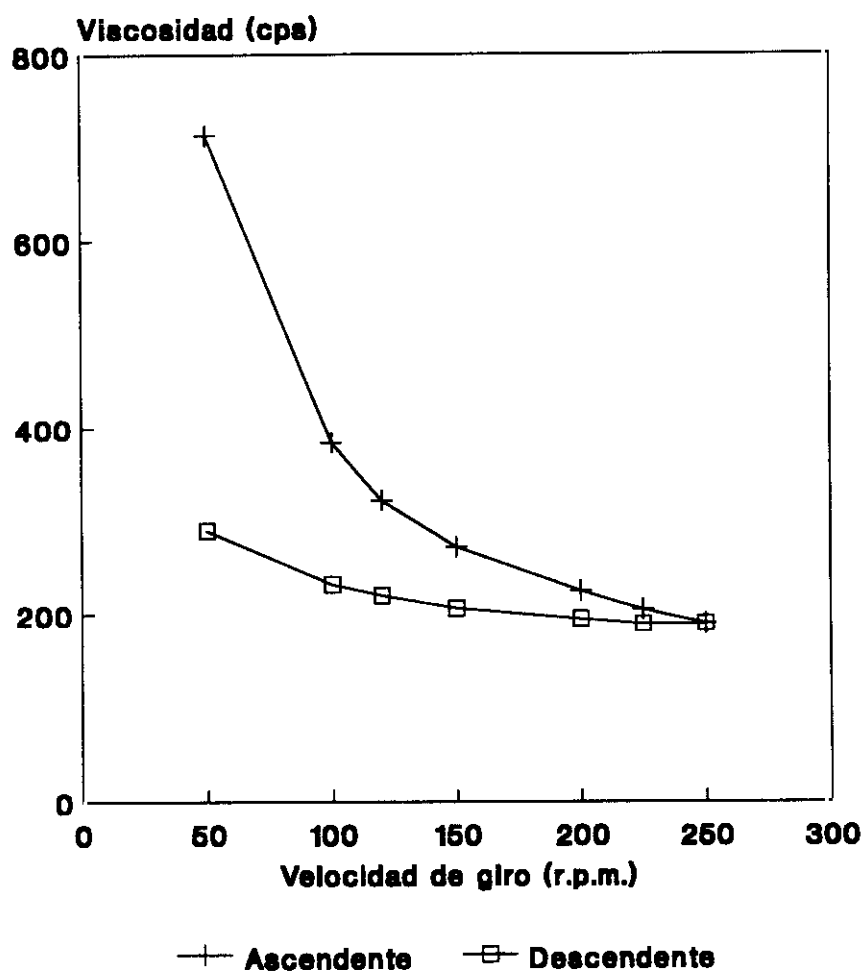
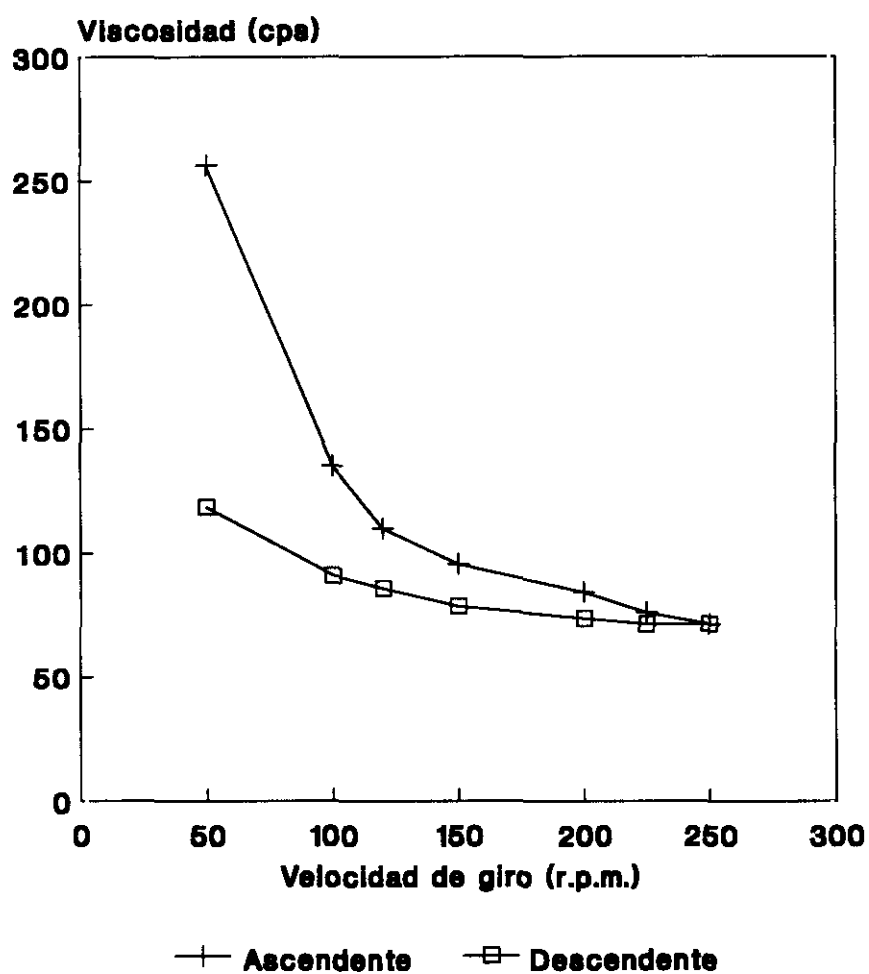


FIGURA 197

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado fue el CP-41.

Los valores medios de tres ensayos realizados en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente y 35° C, se presentan en las tablas CCXXVII y CCXXVIII, respectivamente. En las figuras 196 y 197 se representan los reogramas correspondientes.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C, la viscosidad media fue de 190 cps y 71 cps, respectivamente, a la velocidad de giro de 250 r.p.m. donde la fuerza de torsión y la fuerza y velocidad de deformación presentaron valores máximos. Se observa una marcada disminución de la viscosidad en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

El comportamiento reológico a temperatura ambiente y 35° C, corresponde a fluidos no newtonianos, pseudoplásticos, tixotrópicos con un índice de tixotropía medio de 1,08 y 1,07, respectivamente. El mejor ajuste a modelos matemáticos correspondió a Power Law.

7.11.2.5 Granulometría

Conclusión parcial

No pudo realizarse el estudio del tamaño de partícula debido a que el principio activo se encontraba disuelto en el vehículo o que las partículas presentaban un tamaño muy pequeño no detectable por el aparato de medida.

7.11.2.6 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CCXXIX

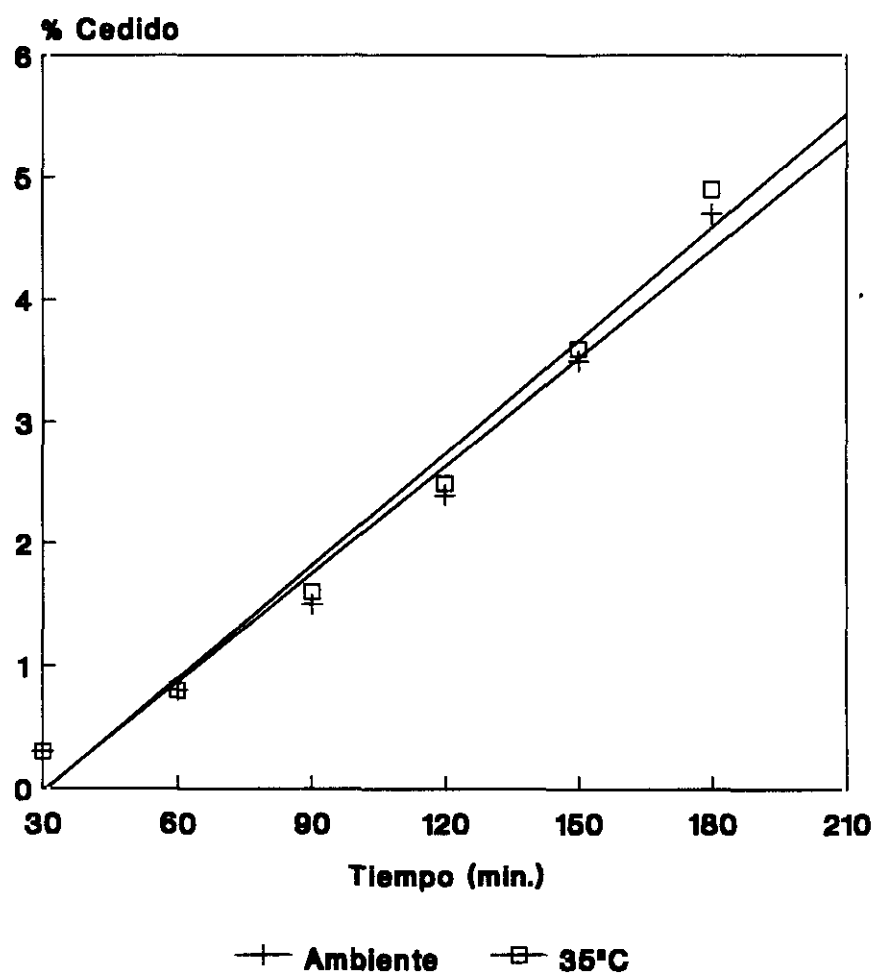
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,3 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0	-
60	0,8 \pm 0,0	0,8 \pm 0,0	-
90	1,5 \pm 0,0	1,6 \pm 0,0	-
120	2,4 \pm 0,1	2,5 \pm 0,0	-
150	3,5 \pm 0,1	3,6 \pm 0,0	-
180	4,7 \pm 0,1	4,9 \pm 0,0	-

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,89	- 0,93	-
b	0,03	0,03	-
r	0,989	0,989	-
ORDEN UNO			
a	0,24	0,25	-
b	0,02	0,02	-
r	0,975	0,975	
HIGUCHI			
a	- 3,21	- 3,32	-
b	0,55	0,56	-
r	0,963	0,963	-

FIGURA 198

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Prueba de la t de Student

Se estudia la influencia de la temperatura de almacenamiento sobre las muestras almacenadas durante seis meses, para las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

En ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables de estudio.

Conclusión parcial

En la tabla CCXXIX se presentan los datos de cesión del ketoprofeno a través de membrana, después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente y 35° C, además en la parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno al finalizar los ensayos de tres horas, fue aproximadamente del 4% en las muestras sometidas a diferentes temperaturas de almacenamiento y la cinética de cesión se ajustó a la ecuación de orden cero.

En la figura 198, se representa la cesión del ketoprofeno después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio. Se comprueba que la velocidad de liberación del ketoprofeno es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN XI

- Se comprueba la estabilidad química durante el almacenamiento a temperatura ambiente y 35° C. Por el contrario, se observa degradación durante el almacenamiento a 45° C, que se ajusta a una cinética de orden cero.
- Los caracteres organolépticos se mantienen en el almacenamiento a temperatura ambiente. A 35° C, aparecen signos de enranciamiento y a 45° C se observa además separación de fases.
- El valor del pH no varía durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio.

- La consistencia de la formulación, al finalizar el periodo de almacenamiento a 35° C, disminuye ligeramente y aumenta la velocidad de penetración del cono. A 45° C tuvo que interrumpirse el ensayo por la separación de fases en las muestras sometidas a esta temperatura.

La velocidad de penetración fue similar a la obtenida en las Formulaciones III, IV, V, VI, VII y X.

La ordenada en el origen del ajuste logarítmico fue semejante a la obtenida en la Formulación VII.

- La extensibilidad es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C. Fue necesario interrumpir el ensayo en las muestras sometidas a 45° C, debido a la manifestación de separación de fases. El índice de extensibilidad fue semejante al obtenido en la Formulación VII.

- El comportamiento reológico corresponde a un fluido no newtoniano, pseudoplástico y tixotrópico, que se ajusta a la ecuación de Power Law. La viscosidad aparente disminuye de forma acusada en función del aumento de la temperatura de almacenamiento.

- El ketoprofeno se encuentra disuelto en el vehículo de la formulación o el tamaño de partícula no es detectable por el aparato de medida.
- La cesión del ketoprofeno a través de membrana no presentó diferencias significativas entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 35° C. La ecuación de orden cero es la que presentó el mejor ajuste cinético.

7.12 Formulación XII

7.12.1 ENSAYOS QUÍMICOS: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE KETOPROFENO

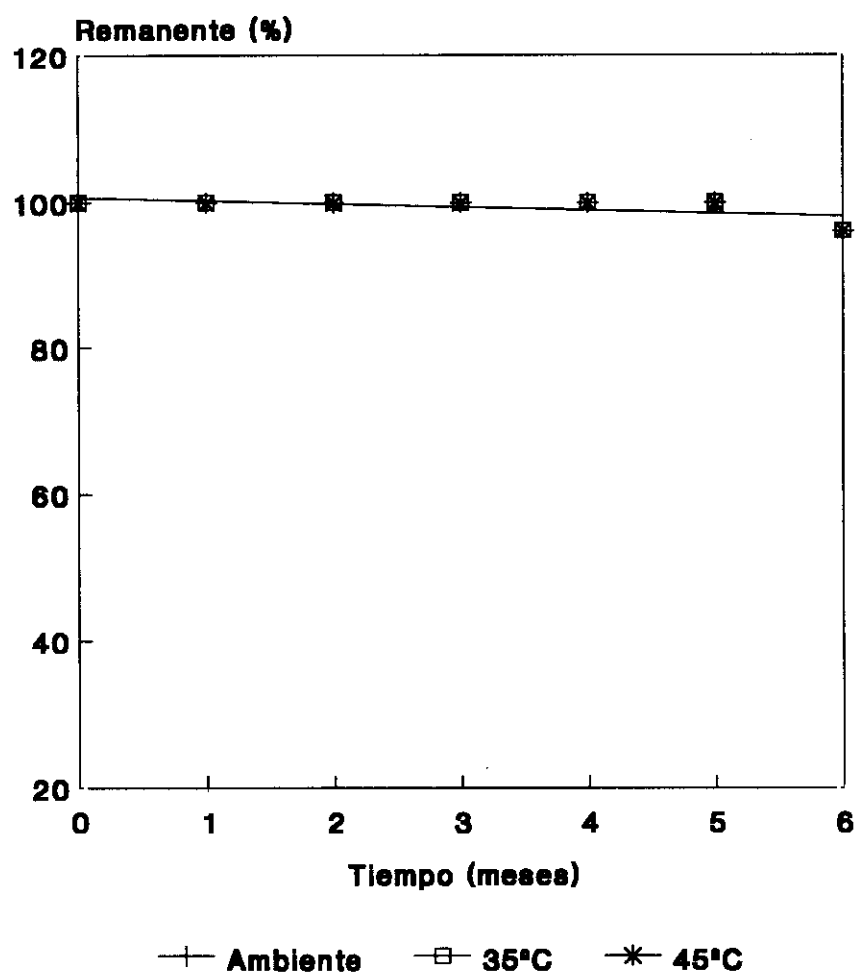
TABLA CCXXX

Datos de la valoración de ketoprofeno durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CONTENIDO EN KETOPROFENO				
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)	ABSORBANCIAS		% p/p		$\bar{x} (\%) \pm \sigma_{n-1}$
Inicio del estudio		0,697	0,696	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
1	21 - 25	0,697	0,696	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,697	0,697	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,696	0,696	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
2	21 - 25	0,697	0,696	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,696	0,696	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,696	0,696	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
3	21 - 25	0,704	0,700	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,703	0,699	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,703	0,699	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
4	21 - 25	0,697	0,697	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,700	0,698	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,708	0,698	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
5	21 - 25	0,703	0,700	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	35	0,703	0,699	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
	45	0,708	0,700	2,6	2,6	2,6 (100) \pm 0,0
6	21 - 25	0,692	0,696	2,5	2,6	2,5 (96,1) \pm 0,1
	35	0,691	0,692	2,5	2,5	2,5 (96,1) \pm 0,0
	45	0,692	0,692	2,5	2,5	2,5 (96,1) \pm 0,0

FIGURA 199

Porcentaje de ketoprofeno remanente durante el estudio de estabilidad.



Conclusión parcial

En la tabla CCXXX se muestra el contenido de ketoprofeno en la formulación conservada bajo diferentes temperaturas durante el periodo de la experiencia de seis meses. La concentración inicial se mantiene durante todo el estudio a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, excepto al finalizar el ensayo al sexto mes, que se observa una disminución del 4 % de ketoprofeno a todas las temperaturas de ensayo, la cual no se considera significativa.

En la figura 199 se realiza la representación gráfica de los datos experimentales obtenidos durante el periodo de almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C. Se obtiene una recta horizontal para todas las temperaturas de ensayo, que demuestra la estabilidad química de la formulación independiente de la temperatura de almacenamiento.

7.12.2 ENSAYOS FÍSICOS

7.12.2.1 Caracteres organolépticos

TABLA CCXXXI

Evolución de los caracteres organolépticos y del pH durante el estudio de estabilidad.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	pH
PERIODO (Meses)	TEMPERATURA (°C)		
Inicio del estudio		Gel transparente, extensible, blando Evanescente, lavable, olor característico.	7,2
1	21 - 25	Sin cambios	7,2
	35		7,2
	45		7,2
2	21 - 25	Sin cambios	7,2
	35		7,2
	45		7,2
3	21 - 25	Sin cambios	7,2
	35	Color amarillento	7,2
	45	Color amarillento	7,2
4	21 - 25	Sin cambios	7,1
	35	Color amarillento	7,2
	45	Color amarillo intenso	7,2
5	21 - 25	Sin cambios	7,1
	35	Color amarillento	7,1
	45	Color amarillo intenso	7,1
6	21 - 25	Sin cambios	6,9
	35	Color amarillento	6,9
	45	Color amarillo intenso	6,9

Conclusión parcial

En la tabla CCXXXI se agrupan los datos correspondientes a los caracteres organolépticos de la formulación y a su pH. Los caracteres iniciales son galénicamente y cosméticamente aceptables y muestra un buen comportamiento en aplicación, durante el periodo de almacenamiento a temperatura ambiente se mantienen las características iniciales de este gel. A 35° C y a 45° C, en el tercer mes de almacenamiento el gel adquiere un color amarillento que aumenta su intensidad en función del tiempo de almacenamiento.

El pH inicial de la formulación es de 7,2 y se mantiene estable hasta el quinto mes de almacenamiento, donde comienza un ligero descenso. Finaliza el estudio con un valor de pH de 6,9 que es temperatura independiente.

7.12.2.2 Penetrometría

TABLA CCXXXII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10 mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (--° C)	MES 1 (23° C)	MES 2 (--° C)	MES 3 (17° C)	MES 4 (--° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (18° C)
5	-	347 ± 1,7	-	356 ± 2,2	-	348 ± 1,3	322 ± 1,8
7	-	347 ± 1,7	-	356 ± 2,2	-	348 ± 1,3	324 ± 1,8
10	-	347 ± 1,7	-	356 ± 2,2	-	348 ± 1,0	325 ± 1,8
15	-	347 ± 1,7	-	356 ± 2,1	-	348 ± 1,0	327 ± 1,9
30	-	347 ± 1,7	-	357 ± 2,4	-	348 ± 1,3	328 ± 1,6
60	-	347 ± 1,7	-	357 ± 2,2	-	349 ± 1,1	329 ± 1,3
120	-	348 ± 2,0	-	357 ± 2,2	-	349 ± 1,6	329 ± 1,3

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	-	-	-	-	-	-	319,93
b	-	-	-	-	-	-	0,01
r	-	-	-	-	-	-	0,932
LOGARÍTMICO							
a	-	-	-	-	-	-	319,88
b	-	-	-	-	-	-	2,15
r	-	-	-	-	-	-	0,933

TABLA CCXXXIII

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (17° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (18° C)
5	-	-	357 ± 1,7	-	348 ± 2,0	330 ± 1,1
7	-	-	357 ± 1,7	-	348 ± 2,2	332 ± 1,1
10	-	-	357 ± 1,7	-	348 ± 2,2	334 ± 1,1
15	-	-	357 ± 1,7	-	349 ± 2,5	335 ± 1,1
30	-	-	358 ± 1,8	-	349 ± 2,5	336 ± 1,8
60	-	-	358 ± 1,8	-	349 ± 2,7	337 ± 1,6
120	-	-	358 ± 1,3	-	349 ± 2,3	338 ± 2,0

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	-	-	-	327,81
b	-	-	-	-	-	0,01
r	-	-	-	-	-	0,946
LOGARÍTMICO						
a	-	-	-	-	-	327,75
b	-	-	-	-	-	2,29
r	-	-	-	-	-	0,947

TABLA CCXXXIV

Medidas penetrométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

TIEMPO (Seg.)	PENETRACIÓN MEDIA (1/10mm) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (18° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (22° C)	MES 6 (18° C)
5	-	-	357 ± 0,8	-	354 ± 1,6	330 ± 1,3
7	-	-	357 ± 0,8	-	354 ± 1,6	331 ± 1,5
10	-	-	357 ± 0,5	-	354 ± 1,6	333 ± 1,3
15	-	-	357 ± 0,5	-	354 ± 1,6	334 ± 1,3
30	-	-	357 ± 0,5	-	354 ± 1,6	335 ± 0,8
60	-	-	358 ± 0,8	-	355 ± 1,5	336 ± 1,0
120	-	-	358 ± 0,8	-	355 ± 1,5	337 ± 1,1

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	-	-	-	327,44
b	-	-	-	-	-	0,01
r	-	-	-	-	-	0,965
LOGARÍTMICO						
a	-	-	-	-	-	327,39
b	-	-	-	-	-	2,12
r	-	-	-	-	-	0,966

FIGURA 200

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

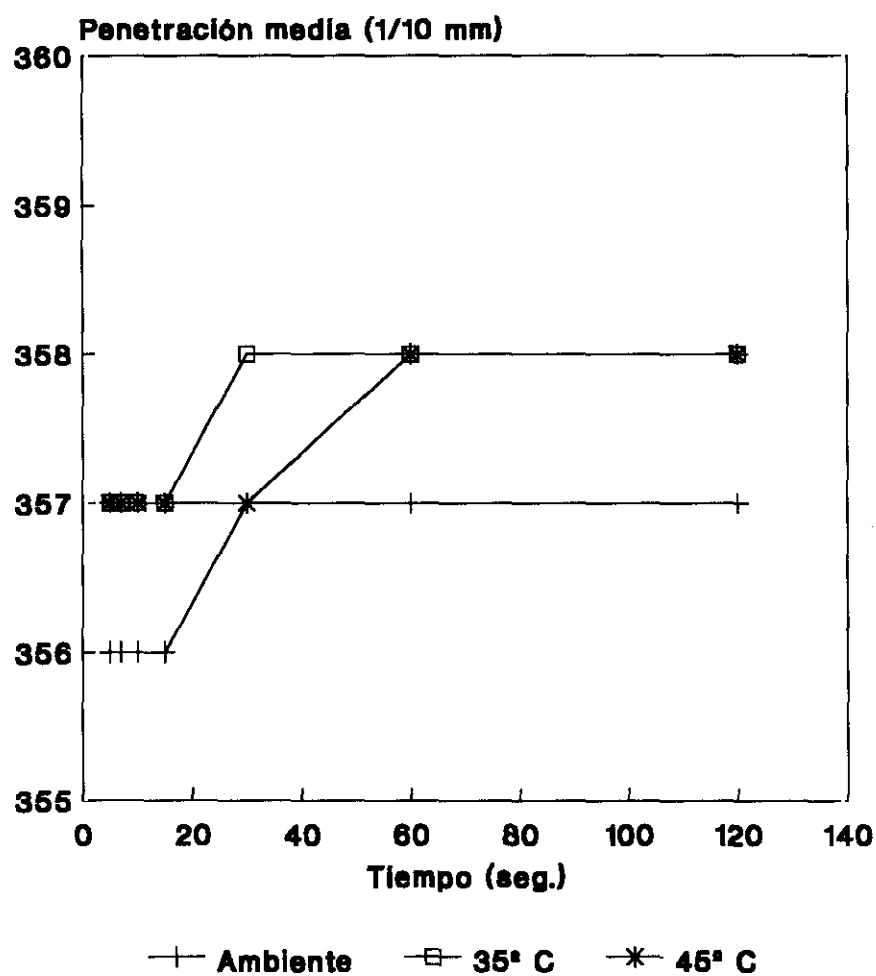


FIGURA 201

Representación gráfica de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.

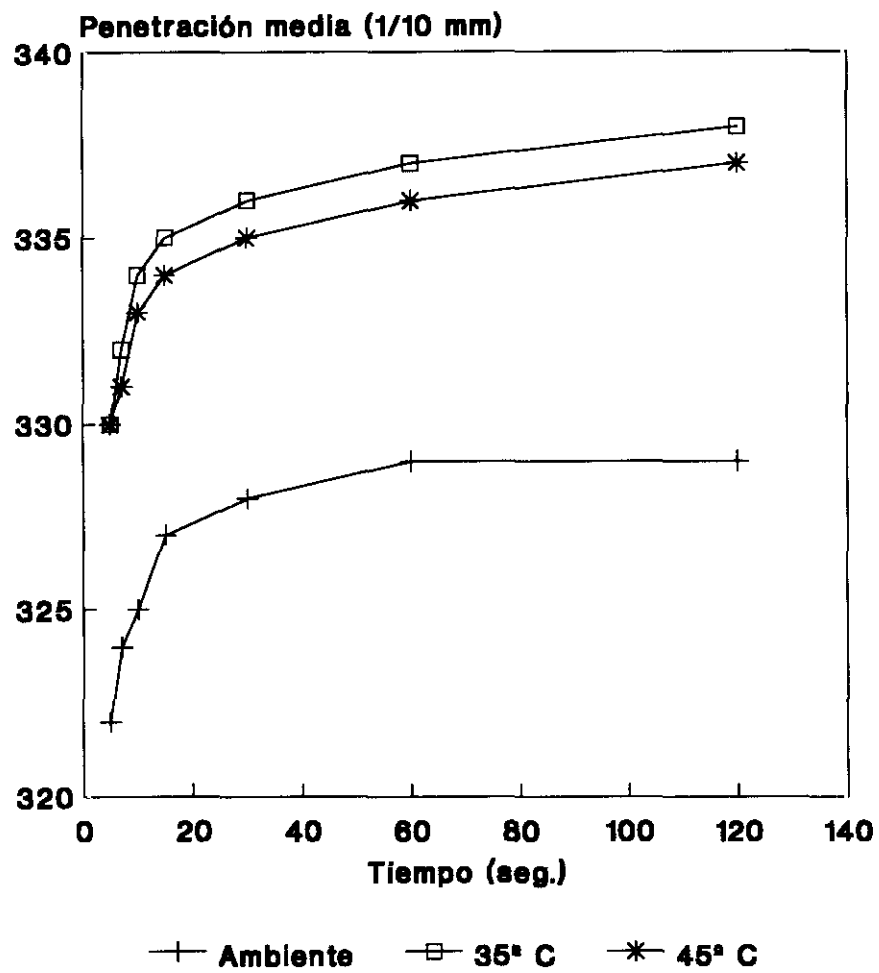
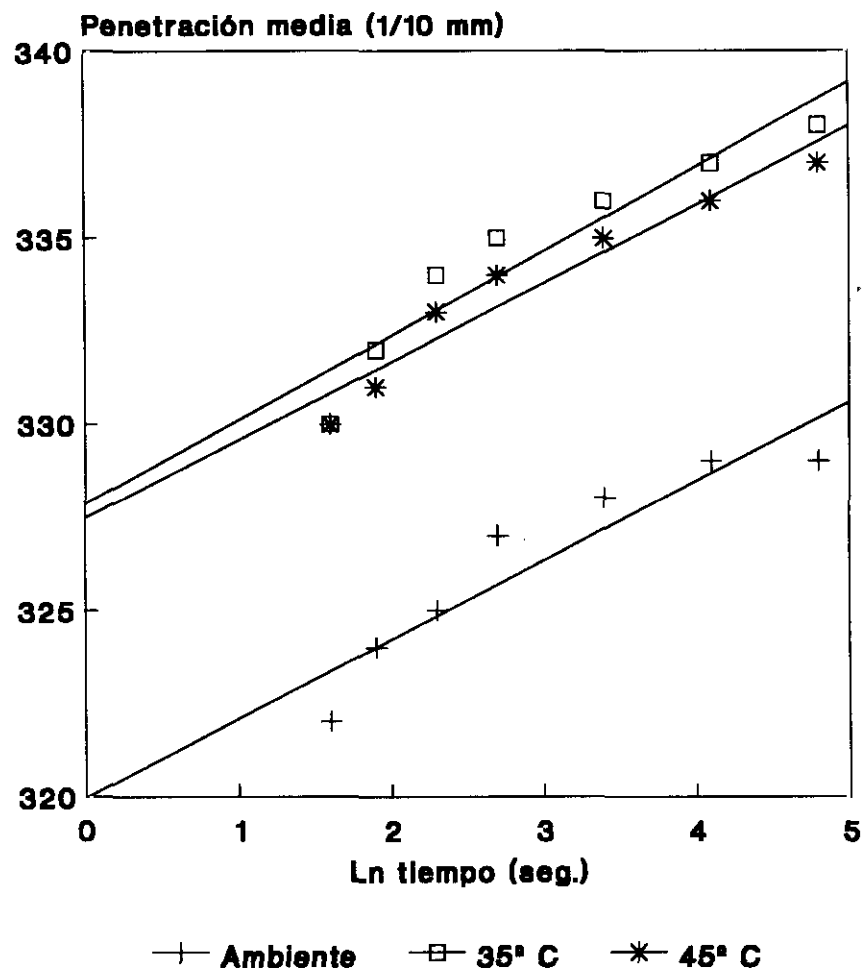


FIGURA 202

Representación gráfica del ajuste logarítmico de los datos penetrométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis de la varianza sobre dos factores de influencia, periodo y temperatura de almacenamiento, para las variables cuantitativas:

- penetración a los cinco segundos
- penetración a un minuto
- penetración a dos minutos

La F de Snédécór, para un nivel de significación $p < 0,01$, indica una afectación significativa sobre las variables de estudio e interacción significativa entre los factores que influyen en la experiencia.

Debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento, se realiza la comparación de las medias obtenidas en los ensayos mediante el análisis de la varianza de un factor, según se indica:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) entre las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, para todas las variables de estudio. La prueba de comparación de medias múltiple de Scheffé se aplicó para determinar si las diferencias eran o no significativas entre los meses de almacenamiento.

A temperatura ambiente, la penetración a los cinco segundos, uno y dos minutos, no presentó diferencias significativas entre el primer y quinto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

A los tres meses de almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, no se observaron diferencias significativas entre las variables de estudio.

A los seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas, las diferencias encontradas en todas las variables fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Aplicada la prueba de Scheffé, no se encontraron diferencias significativas para las variables de estudio entre las muestras sometidas a 35° C y 45° C.

Conclusión parcial

En las tablas CCXXXII, CCXXXIII y CCXXXIV se presentan los datos penetrométricos correspondientes al almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de estas tablas se muestran las ecuaciones de ajuste penetrométrico, cuando el coeficiente de correlación presenta un valor superior a 0,9.

Durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, en ocasiones el comportamiento penetrométrico no se ajusta a ecuaciones matemáticas, lo cual se justifica porque las muestras presentan una consistencia baja y el cono alcanza rápidamente el fondo del recipiente de ensayo. En el sexto mes de almacenamiento, debido a la baja temperatura de ensayo, se produce un ligero aumento de la consistencia que permite establecer ecuaciones de ajuste.

En las figuras 200 y 201 se representan gráficamente los datos experimentales

obtenidos bajo las diferentes temperaturas de estudio, transcurridos tres y seis meses de almacenamiento. En la figura 202 se representan las rectas correspondientes al ajuste logarítmico de los datos obtenidos a los seis meses de almacenamiento.

A los tres meses de almacenamiento, se observa que la penetración se mantiene prácticamente constante e independiente del tiempo de ensayo. A los seis meses de almacenamiento, puede apreciarse que la consistencia de la formulación disminuye a elevadas temperaturas de almacenamiento, aunque se conserva el comportamiento penetrométrico con la obtención de rectas logarítmicas prácticamente paralelas.

7.12.2.3 Extensometría

TABLA CCXXXV

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS						
	INICIAL (20° C)	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (19° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (18° C)	MES 6 (13° C)
28 (P)	114 ± 4	-	-	113 ± 0	-	113 ± 0	114 ± 4
50 + P	251 ± 6	-	-	237 ± 11	-	237 ± 15	237 ± 15
100+ P	349 ± 13	-	-	333 ± 17	-	314 ± 0	327 ± 17
200 + P	502 ± 17	-	-	476 ± 43	-	441 ± 10	449 ± 38
300 + P	611 ± 35	-	-	586 ± 51	-	543 ± 11	568 ± 43

TIPO DE AJUSTE	INICIAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL							
a	12,37	-	-	12,46	-	14,23	13,83
b	0,68	-	-	0,67	-	0,63	0,64
r	0,998	-	-	0,999	-	0,998	0,999
LINEAL							
a	111,14	-	-	106,21	-	111,83	109,80
b	1,61	-	-	1,54	-	1,38	1,45
r	0,986	-	-	0,988	-	0,986	0,989

TABLA CCXXXVI

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 35° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (20° C)	MES 4 (-° C)1	MES 5 (18° C)	MES 6 (14° C)
28 (P)	-	-	118 ± 5	-	113 ± 0	113 ± 0
50 + P	-	-	243 ± 15	-	232 ± 7	226 ± 0
100 + P	-	-	336 ± 9	-	314 ± 0	314 ± 0
200 + P	-	-	506 ± 21	-	452 ± 0	430 ± 20
300 + P	-	-	633 ± 24	-	572 ± 0	547 ± 22

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	12,30	-	12,97	13,87
b	-	-	0,68	-	0,65	0,64
r	-	-	0,999	-	0,999	0,999
LINEAL						
a	-	-	100,43	-	101,84	105,98
b	-	-	1,69	-	1,49	1,39
r	-	-	0,993	-	0,992	0,990

TABLA CCXXXVII

Medidas extensométricas realizadas durante el almacenamiento a 45° C.

PESO (g)	SUPERFICIE MEDIA (mm ²) ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE CINCO ENSAYOS					
	MES 1 (-° C)	MES 2 (-° C)	MES 3 (21° C)	MES 4 (-° C)	MES 5 (18° C)	MES 6 (15° C)
28 (P)	-	-	113 ± 0	-	113 ± 0	117 ± 8
50 + P	-	-	226 ± 0	-	226 ± 0	237 ± 15
100 + P	-	-	336 ± 9	-	314 ± 0	336 ± 9
200 + P	-	-	490 ± 0	-	452 ± 0	467 ± 21
300 + P	-	-	615 ± 0	-	572 ± 0	620 ± 9

TIPO DE AJUSTE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
POTENCIAL						
a	-	-	11,19	-	12,75	12,69
b	-	-	0,69	-	0,66	0,67
r	-	-	0,999	-	0,999	0,999
LINEAL						
a	-	-	94,89	-	99,61	100,29
b	-	-	1,66	-	1,49	1,62
r	-	-	0,992	-	0,993	0,994

FIGURA 203

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante tres meses.

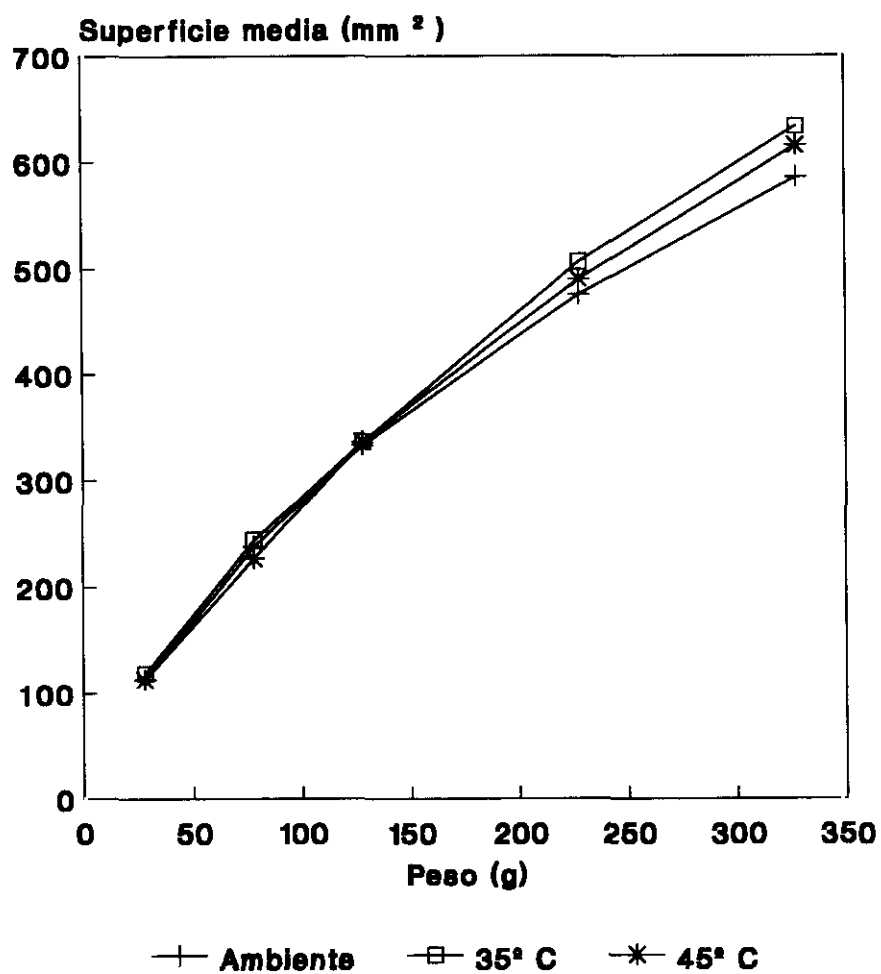
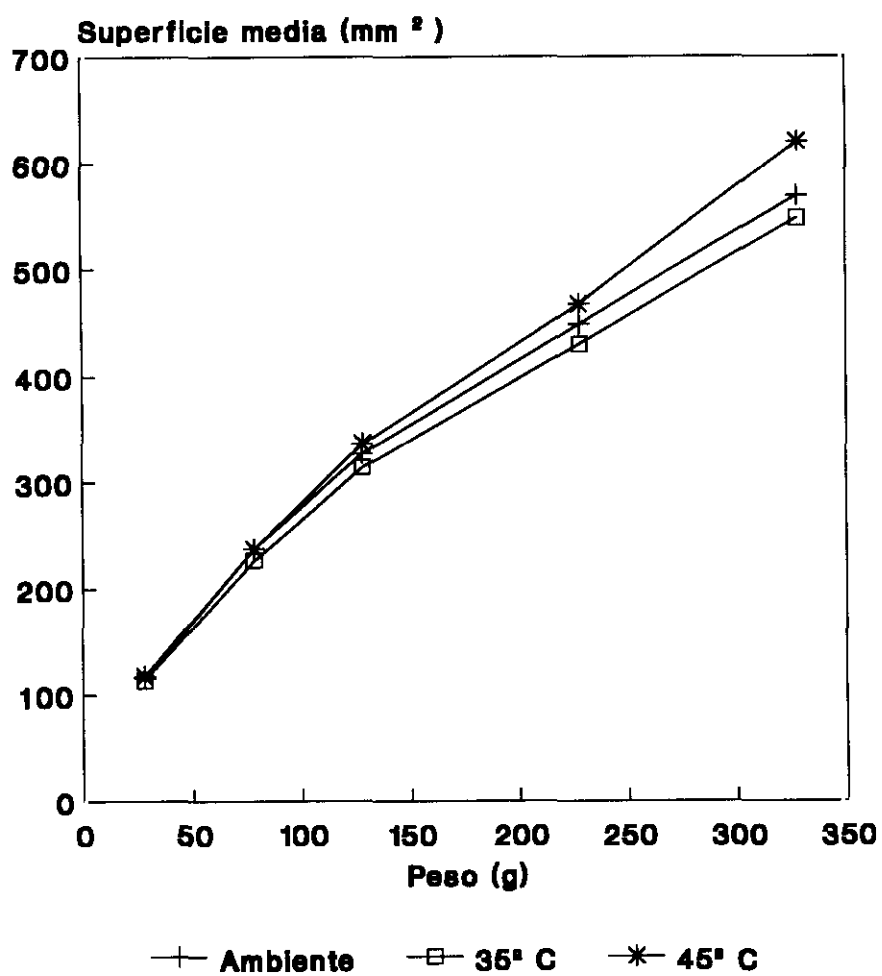


FIGURA 204

Representación gráfica de los datos extensométricos medios ($n = 5$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza de dos factores, periodo y temperatura de almacenamiento, se realizó para las variables:

- superficie con 100 g de peso
- índice de extensibilidad
- *superficie con 300 g de peso*
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

La superficie obtenida con 100 g se afectó significativamente por el almacenamiento ($p < 0,01$), por el contrario no influyó significativamente el factor temperatura y no hubo interacción entre los dos factores. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, las diferencias fueron significativas ($p < 0,01$, $p < 0,05$) entre todos los meses del estudio de estabilidad.

El índice de extensibilidad también se afectó significativamente por el periodo de almacenamiento ($p < 0,01$), no influyó significativamente la temperatura y no se observó interacción entre factores. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se hallaron diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento en las muestras sometidas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

La ordenada en el origen no se afectó por el almacenamiento, la temperatura influyó significativamente ($p < 0,01$) y no se observó interacción entre factores. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se observaron diferencias significativas entre las muestras almacenadas a 35° C y 45° C.

Los factores temperatura y periodo de almacenamiento influyeron significativamente ($p < 0,01$), sobre las variables superficie obtenida con 300 g y la pendiente, produciéndose interacción significativa entre los factores de

estudio.

Se realiza el análisis de la varianza de un factor para las variables superficie obtenida con 300 g y la pendiente, debido a la interacción significativa entre los factores periodo y temperatura de almacenamiento:

- Influencia del periodo de almacenamiento sobre las muestras conservadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.
- Influencia de las diferentes temperaturas de estudio sobre las muestras almacenadas durante tres y seis meses.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado al periodo de almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio

A temperatura ambiente, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la superficie obtenida con 300 g de peso, ni en el valor de la pendiente.

A 35° C, la superficie con 300 g de peso y la pendiente presentaron diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,01$. Aplicada la prueba de Scheffé, no se observaron diferencias significativas entre el quinto y sexto mes de almacenamiento.

A 45° C, se observaron diferencias significativas ($p < 0,01$) en el valor de las variables anteriormente citadas. Aplicada la prueba de Scheffé, no se hallaron diferencias significativas en el valor de la superficie obtenida con 300 g de peso entre el tercer y sexto mes de almacenamiento.

Resultados del ANOVA de un factor aplicado a las muestras almacenadas durante tres y seis meses bajo diferentes temperaturas de estudio

En el tercer mes de almacenamiento, no se encontraron diferencias significativas para las variables superficie obtenida con 300 g y pendiente del ajuste lineal.

En el sexto mes de almacenamiento, la superficie obtenida con 300 g presentó diferencias significativas ($p < 0,01$), aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se observaron diferencias significativas entre su valor a temperatura ambiente y a 35° C. La pendiente también fue significativamente diferente ($p < 0,05$), aplicada la prueba de Scheffé sólo se observaron diferencias significativas entre 35° C y 45° C.

Conclusión parcial

Las tablas CCXXXV, CCXXXVI y CCXXXVII muestran los datos extensométricos obtenidos a temperatura ambiente, 35° C y 45° C respectivamente, y en la parte inferior de estas tablas se exponen los resultados del ajuste potencial y lineal de los datos. El índice de extensibilidad presentó un valor aproximado entre 400 mm² y 500 mm² en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

Las figuras 203 y 204 representan los datos experimentales obtenidos a los tres y seis meses de almacenamiento bajo diferentes temperaturas. Se observa que el comportamiento extensométrico se mantiene durante el almacenamiento a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

7.12.2.4 Viscosimetría

TABLA CCXXXVIII

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
2,0	39,4 ± 0,3	19348 ± 147,8	773,9 ± 5,9	4
5,0	47,4 ± 0,5	9319 ± 100,8	931,9 ± 10,1	10
10,0	55,9 ± 1,1	5507 ± 100,8	1102 ± 20,1	20
20,0	68,4 ± 0,8	3367 ± 34,8	1347 ± 14,1	40
30,0	77,5 ± 1,4	2544 ± 42,0	1526 ± 25,1	60
40,0	85,6 ± 1,6	2106 ± 37,8	1685 ± 30,2	80
50,0	92,5 ± 2,2	1789 ± 81,2	1789 ± 81,2	100
40,0	86,5 ± 1,3	2129 ± 29,0	1703 ± 23,3	80
30,0	78,5 ± 1,1	2576 ± 33,4	1546 ± 20,1	60
20,0	69,5 ± 0,8	3410 ± 39,6	1364 ± 15,7	40
10,0	56,6 ± 1,0	5565 ± 101,4	1113 ± 21,1	20
5,0	47,9 ± 0,9	9391 ± 179,9	939,1 ± 18,0	10
2,0	39,6 ± 0,8	1950 ± 370,7	780,1 ± 14,8	4

TABLA CCXXXIX

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
2,0	31,5 ± 2,0	15489 ± 975,7	619,6 ± 39,0	4
5,0	38,1 ± 3,1	7492 ± 608,8	749,2 ± 60,9	10
10,0	45,3 ± 4,1	4454 ± 407,0	890,7 ± 81,4	20
20,0	55,0 ± 4,4	2701 ± 218,2	1081 ± 87,3	40
30,0	62,9 ± 5,2	2059 ± 169,8	1235 ± 102,0	60
40,0	69,5 ± 5,9	1706 ± 144,0	1365 ± 115,4	80
50,0	75,3 ± 6,2	1479 ± 122,5	1479 ± 122,5	100
40,0	69,7 ± 5,6	1713 ± 136,6	1370 ± 109,2	80
30,0	63,3 ± 5,1	2073 ± 167,8	1244 ± 100,9	60
20,0	55,6 ± 4,4	2733 ± 216,5	1093 ± 87,0	40
10,0	45,6 ± 3,7	4483 ± 364,1	896,6 ± 72,8	20
5,0	38,5 ± 3,2	7558 ± 636,3	755,8 ± 63,6	10
2,0	31,8 ± 2,7	15636 ± 1349	625,5 ± 54,0	4

TABLA CCXL

Medidas viscosimétricas medias de tres ensayos y desviación estándar obtenidas en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.

Cono rotatorio: CP-41.

VELOCIDAD DE GIRO (r.p.m.)	TORSIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)	FUERZA DE DEFORMACIÓN (dinas . cm ⁻²)	VELOCIDAD DE DEFORMACIÓN (seg ⁻¹)
2,0	35,0 ± 4,1	17176 ± 1995	687,0 ± 79,8	4
5,0	41,6 ± 4,7	8180 ± 923,8	818,0 ± 92,4	10
10,0	49,0 ± 5,8	4814 ± 566,6	962,9 ± 113,5	20
20,0	59,9 ± 6,8	2941 ± 334,6	1176 ± 133,7	40
30,0	68,0 ± 8,1	2228 ± 265,0	1337 ± 159,0	60
40,0	75,4 ± 8,9	1851 ± 219,7	1481 ± 175,9	80
50,0	82,0 ± 9,7	1611 ± 190,2	1611 ± 190,2	100
40,0	76,1 ± 8,8	1870 ± 216,9	1496 ± 173,7	80
30,0	69,1 ± 8,0	2264 ± 261,1	1358 ± 156,9	60
20,0	60,6 ± 6,9	2975 ± 341,0	1190 ± 136,3	40
10,0	49,3 ± 5,7	4846 ± 563,0	969,0 ± 112,4	20
5,0	41,4 ± 4,9	8141 ± 959,1	814,1 ± 95,9	10
2,0	34,2 ± 4,1	16783 ± 1995	671,3 ± 79,8	4

FIGURA 205

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a temperatura ambiente.

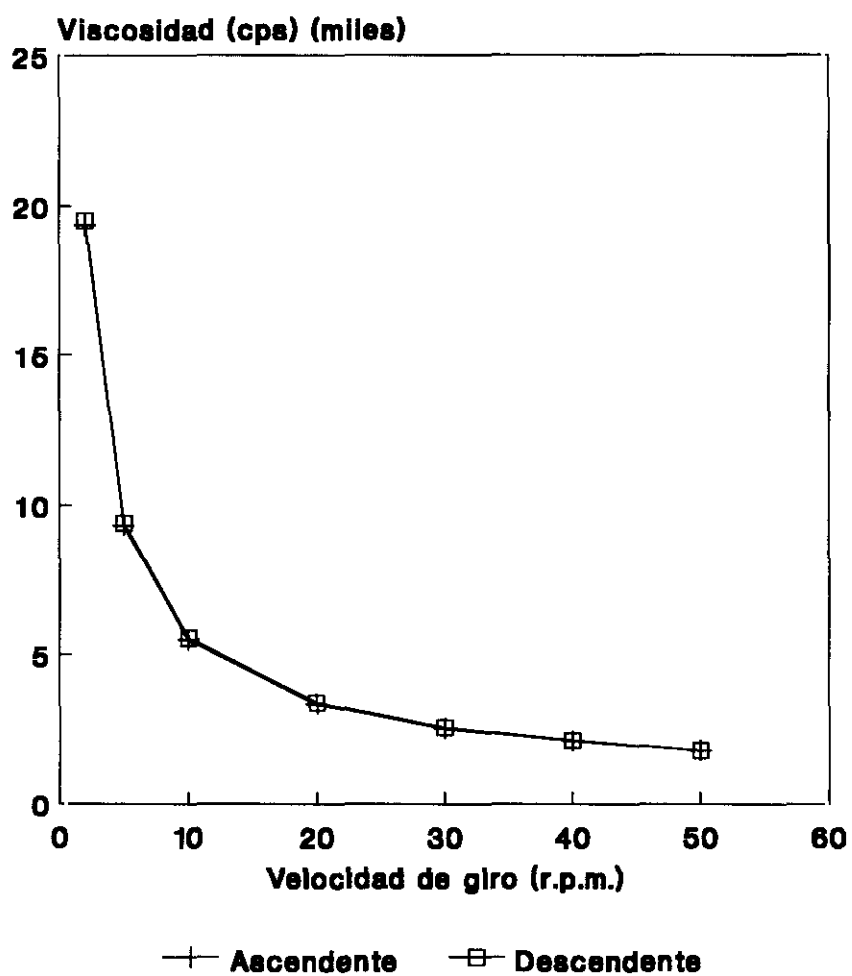


FIGURA 206

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 35° C.

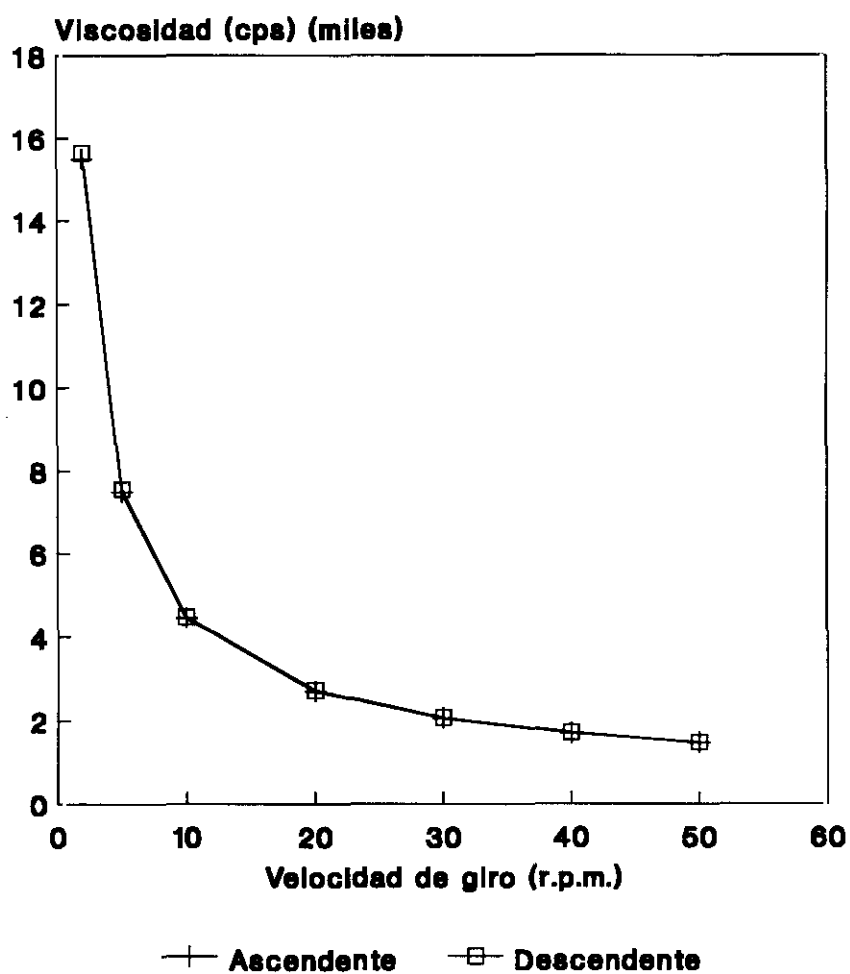
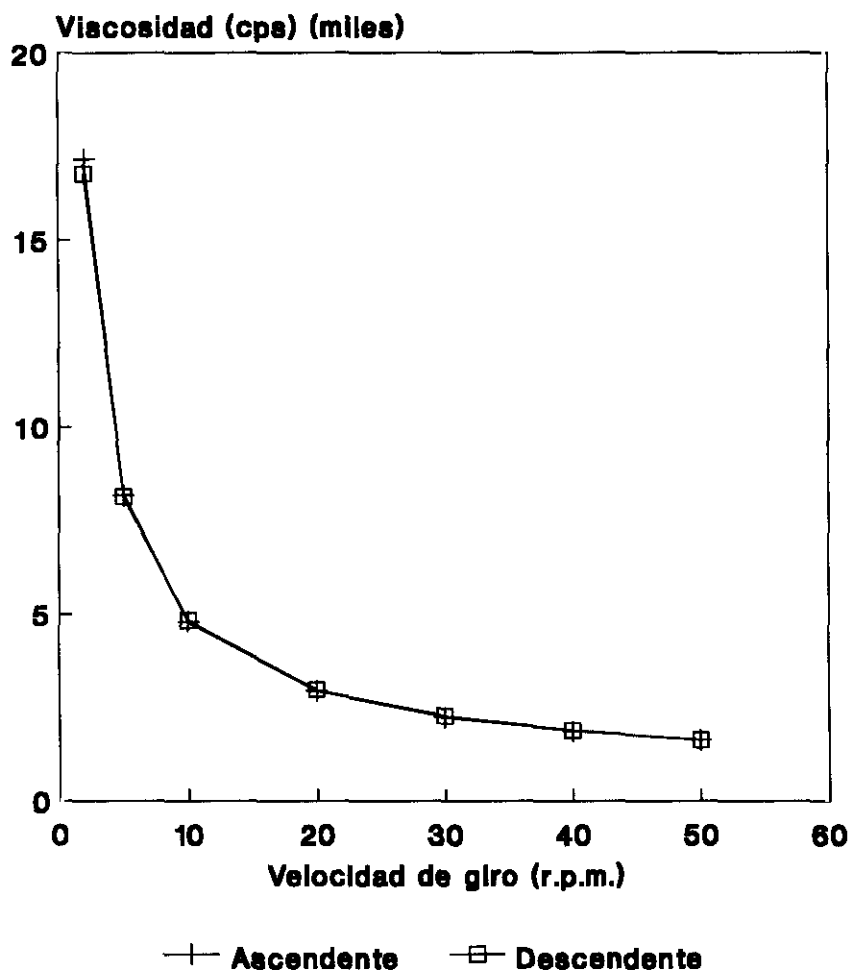


FIGURA 207

Representación gráfica de los datos viscosimétricos medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación almacenada durante seis meses a 45° C.



Conclusión parcial

El cono rotativo utilizado en los ensayos fue el CP-41.

En las tablas CCXXXVIII, CCXXXIX y CCXL se agrupan los datos viscosimétricos medios de tres ensayos realizados en las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, respectivamente. Los reogramas correspondientes se exponen en las figuras 205, 206 y 207.

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, a la velocidad de giro de 50 r.p.m., la torsión, así como la fuerza y velocidad de deformación presentan valores máximos y la viscosidad es de 1789 cps, 1479 cps y 1611 cps, respectivamente. Se observa una ligera disminución de la viscosidad en el almacenamiento a elevadas temperaturas.

El comportamiento reológico es típico de un gel, cuando los desplazamientos son pequeños recupera su forma original. Se ajusta al modelo matemático de Casson debido al retardo inicial, pero una vez superado el valor de ruptura el flujo se comporta según la ecuación de Power Law.

7.12.2.5 Granulometría

Conclusión parcial

El estudio del tamaño de partícula no pudo realizarse ya que el ketoprofeno estaba disuelto en el vehículo o las partículas eran tan pequeñas que no se detectaban por el aparato.

7.12.2.6 Cesión *in vitro* del ketoprofeno

TABLA CCXLI

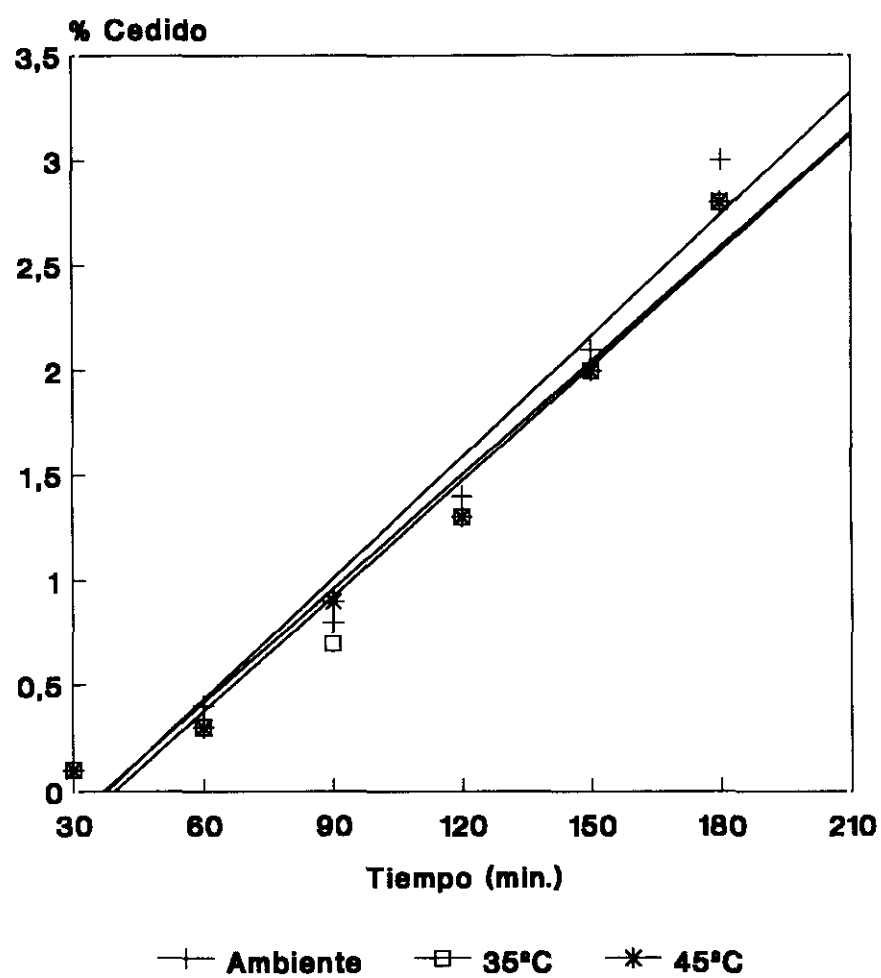
Medidas de cesión de ketoprofeno a través de membrana en la formulación almacenada durante seis meses a diferentes temperaturas.

TIEMPO (min.)	CESIÓN ACUMULADA MEDIA (%) \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TRES ENSAYOS		
	AMBIENTE	35° C	45° C
30	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0
60	0,4 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0	0,3 \pm 0,0
90	0,8 \pm 0,0	0,7 \pm 0,0	0,7 \pm 0,0
120	1,4 \pm 0,0	1,3 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1
150	2,1 \pm 0,0	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1
180	3,0 \pm 0,0	2,8 \pm 0,3	2,8 \pm 0,1

TIPO DE AJUSTE	AMBIENTE	35° C	45 ° C
ORDEN CERO			
a	- 0,72	- 0,70	- 0,68
b	0,02	0,02	0,02
r	0,982	0,980	0,980
ORDEN UNO			
a	0,09	0,08	0,08
b	0,02	0,02	0,02
r	0,970	0,975	0,977
HIGUCHI			
a	- 2,21	- 2,12	- 2,07
b	0,35	0,34	0,33
r	0,952	0,949	0,949

FIGURA 208

Representación gráfica de los datos de cesión medios ($n = 3$) obtenidos en la formulación.



Tratamiento estadístico

Análisis de la varianza (ANOVA)

El análisis de la varianza del factor temperatura de almacenamiento, para las muestras almacenadas durante seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C, se realizó con las variables cuantitativas:

- cesión después de una hora
- cesión después de dos horas
- cesión después de tres horas
- pendiente del ajuste lineal
- ordenada en el origen del ajuste lineal

Se observaron diferencias estadísticamente significativas, para un nivel de significación $p < 0,05$, en la cesión después de una hora. Aplicada la prueba de comparación de medias múltiple, no se hallaron diferencias significativas en la cesión después de una hora entre las muestras almacenadas a 35° C y 45° C.

En el resto de las variables de estudio no se encontraron diferencias significativas.

Conclusión parcial

En la tabla CCXLI se muestran los datos de cesión del ketoprofeno a través de *membrana después del almacenamiento de seis meses a temperatura ambiente, 35° C y 45° C*, además en su parte inferior se exponen los resultados del ajuste a modelos cinéticos. La cesión media de ketoprofeno a las tres horas de ensayo, fue alrededor del 3 % en las muestras almacenadas a las diferentes temperaturas de estudio y la ecuación de orden cero fue la que presentó el mejor ajuste cinético.

En la figura 208 se representa gráficamente la cesión del ketoprofeno, después de seis meses de almacenamiento de las muestras bajo diferentes temperaturas de estudio. Se observa que de la velocidad de liberación del principio activo es similar en las muestras almacenadas a temperatura ambiente, 35° C y 45° C.

CONCLUSIÓN PRÁCTICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA FORMULACIÓN XII

- Estabilidad química durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio.
- Los caracteres organolépticos iniciales, se conservan durante el almacenamiento a temperatura ambiente. A 35° C y 45° C se observa la aparición de un color amarillento que aumenta su intensidad en función del incremento en la temperatura de almacenamiento.
- El valor del pH disminuye durante el almacenamiento a las diferentes temperaturas de estudio.
- La consistencia de la formulación disminuye al finalizar el periodo de almacenamiento a elevadas temperaturas, aunque se mantiene el comportamiento penetrométrico.
- La extensibilidad es similar en las muestras almacenadas a las diferentes temperaturas de estudio.

La superficie obtenida con 100 g y 300 g de peso, así como el índice de extensibilidad, fueron similares a los encontrados en la Formulación IV.

El valor de la pendiente del ajuste lineal fue semejante al obtenido en las Formulaciones IV y VIII.
- El comportamiento reológico corresponde a un gel y se ajusta a las ecuaciones de Casson y Power Law. Se observa una ligera disminución en la viscosidad aparente de las muestras almacenadas a temperaturas elevadas.
- No pudo realizarse el estudio del tamaño de partícula, debido a que el ketoprofeno se encuentra disuelto en el vehículo de la formulación o el tamaño de partícula no es detectable por el dispositivo de medida.

- La cesión del ketoprofeno a través de membrana fue similar en las muestras almacenadas a las diferentes temperaturas de estudio. La ecuación de orden cero fue la que presentó el mejor ajuste cinético.

El ketoprofeno liberado después de una hora de ensayo fue similar al cedido por las Formulaciones IV, V, VI, VII, VIII y X.

La cesión del principio activo transcurridas dos horas de ensayo, así como la velocidad de liberación del ketoprofeno al líquido receptor fueron semejantes a los observados en las Formulaciones VII, VIII y X.

El ketoprofeno liberado a las tres horas de ensayo fue similar al cedido por la Formulación X.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Se ha realizado la validación del método analítico espectrofotométrico utilizado en la determinación cuantitativa del ketoprofeno.
- 2.- El ketoprofeno fue incorporado como principio activo en diferentes formulaciones tópicas: anhidras, autoemulsionables, gel, pomadas-geles y formulaciones de referencia recogidas en la USP 23. La adición del principio activo en el vehículo de las formulaciones V, VI, VII y VIII provocó una acusada disminución en la consistencia, que se compensó disminuyendo la concentración de los componentes alcohol etílico e hidróxido sódico, responsables en gran medida de la consistencia final.
- 3.- Ha sido efectuado un estudio comparativo de nuestras formulaciones experimentales frente a formas tópicas con ketoprofeno comercializadas como pomada y gel, para ello se aplicó un protocolo de estabilidad con los siguientes parámetros fisicoquímicos:
 - valoración química del ketoprofeno
 - evolución de los caracteres organolépticos
 - variación del pH en formulaciones con fase acuosa
 - evolución de la consistencia
 - evolución de la extensibilidad
 - fluidez del vehículo de las formulaciones experimentales
 - evolución de la viscosidad
 - evolución del tamaño de partícula
 - cesión *in vitro* de ketoprofeno
- 4.- La estabilidad química del ketoprofeno en nuestras formulaciones experimentales mejoró sensiblemente con respecto a las formas tópicas comerciales. En las Formulaciones II y III se detectó una cierta inestabilidad del principio activo, aunque éste se encontró comprendido entre los márgenes permitidos por los códigos oficiales.

- 5.- Los caracteres organolépticos iniciales permanecieron durante todo el estudio de estabilidad en la *Formulación IV*, asimismo a temperatura ambiente y 35° C se conservaron los caracteres de las Formulaciones V, VI, VII, IX y X, a diferencia de las formas comerciales cuyos caracteres se alteraron a la temperatura de almacenamiento de 35° C.
- 6.- El valor del pH permaneció constante en las Formulaciones VII y XI durante el almacenamiento a diferentes temperaturas, observándose variaciones en el resto de las formulaciones así como en el gel comercial.
- 7.- La consistencia, determinada por ensayos penetrométricos, en las Formulaciones VI, VII y VIII fue semejante a la presentada por las formas comerciales, mientras que el resto de las formulaciones experimentales presentaron una consistencia adecuada aunque en algunos casos algo superior.
- 8.- La extensibilidad de las Formulaciones IV, VI, VII y VIII fue similar a la observada en las formas comerciales y los valores extensométricos hallados en el resto de las formulaciones experimentales resultaron satisfactorios para la aplicación tópica.
- 9.- El comportamiento reológico de las Formulaciones VI y XII corresponde a geles y el resto de las formulaciones se comportan como fluidos no newtonianos, pseudoplásticos y tixotrópicos. La viscosidad aparente de las Formulaciones VI y VII es idónea y semejante a la encontrada en el estudio de formas comerciales de características físicas adecuadas.
- 10.- La distribución del tamaño de partícula en las formulaciones ensayadas y en algunas comerciales, presentó variaciones en función de la temperatura de almacenamiento, excepto en las Formulaciones III y VIII donde la granulometría no se alteró por las diferentes temperaturas de estudio.

- 11.- El estudio de la cesión *in vitro* del ketoprofeno fue realizado mediante dos procedimientos, cesión libre en el aparato nº 5 de la USP 23 y cesión a través de membrana lipídica no porosa en célula de Franz modificada.

En los ensayos de cesión libre destacó la cesión completa de la Formulaci3n I y en los ensayos de cesi3n a trav3s de membrana, se comprob3 que la cin3tica de liberaci3n del ketoprofeno en las Formulaciones IV, VII y XII no se alteraba por el almacenamiento a diferentes temperaturas de estudio.

Las Formulaciones VII, VIII y X presentaron una cesi3n de ketoprofeno superior a la obtenida en formas comerciales y el mejor ajuste cin3tico correspondi3 a la ecuaci3n de orden cero que es considerada id3nea, no ocurriendo esto en algunas preparaciones comerciales.

- 12.- Por todo lo anteriormente expuesto, se deduce que la Formulaci3n VII que corresponde a una pomada-gel 3leo-acuosa con id3neos caracteres organol3pticos y en aplicaci3n, posee una estabilidad fisicoqu3mica muy satisfactoria y una gran disponibilidad del ketoprofeno incorporado, lo cual la hace apropiada tanto para su elaboraci3n oficinal como a nivel de gran producci3n.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

ABDALLAH, O.Y.; WAFAY, E.H., et al.: "Formulation of Ketoprofen Suppositories". S.T.P. Pharma Sciences 1 (6). 391 - 396. 1991.

AIACHE, J.M.; BEYSSAC, E.: "Corrélations *In vitro* - *In vivo*: Rêve ou Réalité?". S.T.P. Pharma 6 (9), 678 - 685. (1990).

ALCALDE, M.T.; BARBE, C., et al.: "Emulsiones Múltiples (I). Concepto y Controles Físico-Químicos". Ciencia Farmacéutica, 3 (3), 157 - 162. 1993.

ALCALDE, M.T.; BARBE, C., et al.: "Emulsiones Múltiples (II). Formulación y Elaboración". Ciencia Farmacéutica. 3 (4), 208 - 214. 1993.

ALLEN, T.: "Particle Size Measurement. Powder Technology Series". Cap. 4. 3ª ed. Chapman and Hall Ltd. Londres, 1981.

ALLEN, L.V.: "Ketoprofen Gel". U.S. Pharm. Vol. 18, Nº 11, 98 - 100. 1993.

American Society for Testing Materials (ASTM): "Standards on Petroleum Products and Lubricants". Pág. 126. Filadelfia, 1957.

AOMAYA, H.; NISHIZAKI, A., et al.: "The Effect of Some Ointment Bases on the Systemic Absorption of Tobramycin from Various Wound Surfaces of Burned Patients". Burns, Vol. 10, 290 - 299. 1984.

ARMSTRONG, N.A.; JAMES, K.C.: "Understanding Experimental Design and Interpretation in Pharmaceutics". Cáp. 2 y 5. Ellis Horwood Limited. Reino Unido 1990.

AUNGST, B.J.; BLAKE, J.A., et al.: "Transdermal Oxymorphone Formulation Development and Methods for Evaluating Flux and Lag Times for Two Skin

Permeation - Enhancing Vehicles". J. Pharm. Sci. Vol. 79, N° 12, 1072 - 1076. Dic. 1990.

AVOUAC, B.; TEULE, M.: "Ketoprofen: the European Experience". J. Clin. Pharmacol. 28 (Supl. 12): S2 - 7. Dic. 1988.

BAIXAULI, F.; INGLES, F., et al.: "Percutaneous Treatment of Acute Soft Tissue Lesions with Naproxen Gel and Ketoprofen Gel". J. Int. Med. Res. 18 (5): 372 - 378. Sept. - Oct. 1990.

BALLERINI, R.; CASINI, A., et al.: "Study on the Absorption of Ketoprofen Topically Administered in Man: Comparison Between Tissue and Plasma Levels". Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 6 (1): 69 - 72. 1986.

BALLERINI, R.; CAMBI, A., et al.: "Determination of Ketoprofen by Direct Injection of Deproteinized Body Fluids into a High-Pressure Liquid Chromatographic System". J. Pharm. Sci. Vol. 68, N° 3, 366 - 368. Marzo 1979.

BECHER, P.: "Emulsiones, Teoría y Práctica". Ed. Blume. 1ª ed. p. 52. Madrid 1972.

BLOCK, L.H.; LAMY, P.P.: "The Rheological Evaluation of Semisolids". J. Soc. Cosmet. Chem., 21, 645 - 660. Sept. 1970.

BOLOS, J.; CASTILLO, M., et al.: "Nuevo Nomograma para el Cálculo de la Previsión de Estabilidad de Medicamentos". Il Falmaco, Vol. 27, Fasc. 5, 258 - 274. 1971.

BOYLAN, J.C.: "Rheological Study of Selected Pharmaceutical Semisolids". J. Pharm. Sci. 55: 710. 1966.

BREGNI, C.: "Importancia de la Reología en la Biodisponibilidad de los Medicamentos". Pharmaklinik, Vol. 1, Nº 2, 124 - 128. 1987.

BRONAUGH, R.L.; STEWART, R.F., et al.: "Methods for *In Vitro* Percutaneous Absorption Studies VII: Use of Excised Human Skin". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 75, Nº 11, 1094 - 1097. Nov. 1986.

Brookfield Engineering Laboratories, Inc. Massachusetts. U.S.A.

BUENESTADO, C.; SUÑÉ, J.M.: "Extensibilidad y Granulometría de Pomadas-Suspensión. 1. Materiales Utilizados". Galénica Acta 25, 69. 1972.

BUENESTADO, C.; SUÑÉ, J.M.: "Extensibilidad y Granulometría de Pomadas-Suspensión. 2. Métodos o Técnicas Preparativas". Galénica Acta 25, 85. 1972.

BUENESTADO, C.; SUÑÉ, J.M.: "Extensibilidad y Granulometría de Pomadas-Suspensión. 3. Extensibilidad: Resultados Experimentales". Galénica Acta 25, 193. 1972.

BUENESTADO, C.; SUÑÉ, J.M.: "Extensibilidad y Granulometría de Pomadas-Suspensión. 3. Extensibilidad". Galénica Acta 26, 43. 1973.

BUENESTADO, C.; SUÑÉ, J.M.: "Extensibilidad y Granulometría de Pomadas-Suspensión. 3. Extensibilidad". Galénica Acta 26, 67. 1973.

BUENO DE LAS HERAS, J.L.; GUTIERREZ, M.C.: "Propiedades Morfológicas de Fases Particuladas". Ingeniería Química. Octubre, 1990.

BUENO DE LAS HERAS, J.L.; GUTIERREZ, M.C.: "Caracterización de Partículas por su Forma y Tamaño". Ingeniería Química. Abril, 1991.

BURSON, J.L.S.; RABASCO, A.M.: "Estudio de Estabilidad de Medicamentos". Industria Farmacéutica, 37 - 41. Nov. / Dic. 1986.

BUSSE, M.J.; HUNT, P., et al.: "Release of Betamethasone Derivatives from Ointments - *In Vitro* and *In Vivo* Studies". Br. J. Derm. 81, Suppl. 4, 103 - 112. 1969.

CALOMARDE, J.V.; VICARIO, M.: "Emulsiones en Cosmética (II). Fases Grasas y Ajuste de Formulaciones". Industria Farmacéutica, 153 - 159. Marzo - Abril 1989.

CALOMARDE, J.V.; VICARIO, M.: "Emulsiones en Cosmética (III). Estabilidad de Emulsiones". Industria Farmacéutica. Año IV, Nº 3, 73 - 80. Mayo / Junio 1989.

CARRASCO, J.L.: "El Método Estadístico en la Investigación Médica". Ed. Ciencia 3, S.A. 3ª ed. Cáp. 3. 1986.

CARRERAS, E.: "Formulación Tópica en Dermatología: Excipientes". Offarm, 46 - 56. Oct. 1989.

CARSTENSEN, J.T.; FRANCHINI, M., et al.: "Statistical Approaches to Stability Protocol Design". J. Pharm. Sci. Vol. 81, Nº 3, 303 - 308. Marzo 1992.

Carta al Editor: "A Compartment Model for Percutaneous Drug Absorption". J. Pharm. Sci. Vol. 80, Nº 5, 502 - 503. Mayo 1991.

CASTRO, M.; GASCÓN, S., et al.: "Validación de Métodos Analíticos". Monografía A.E.F.I. 1989.

CEREZO, A.; SUÑÉ, J.M.: "Estudio Reológico de Excipientes Semiconsistentes de Aplicación en Tecnología Farmacéutica de Pomadas. II. Penetración Indefinida". Ars. Pharm. X, 267. 1969.

CEREZO, A.; SUÑÉ, J.M.: "Estudio Reológico de Excipientes Semiconsistentes de Aplicación en Tecnología Farmacéutica de Pomadas: Normalización de las Medidas Penetrométricas". Ars. Pharm. X, 183. 1969.

CEREZO, A.; SUÑÉ, J.M.: "Estudio Reológico de Excipientes Semiconsistentes de Aplicación en Tecnología Farmacéutica de Pomadas: Relación entre la Naturaleza de la Sustancia y la Penetración". Ars. Pharm. XI, 3. 1970.

CERRILLO, F.X.: "Propilenglicol (VI)". Acofar, N° 273, 47 - 48, Nov. 1989.

CHEMTOB, C.; ZUBER, M.: "Excipients pour Préparations Dermiques". Les Actualités Pharmaceutiques. N° 171, 63 - 68. Nov. 1980.

CHI, S.C.; JUN, H.W.: "Quantitation of Ketoprofen in Isopropyl Myristate by High Performance Liquid Chromatography". Journal of Liquid Chromatography 12 (15). 2931 - 2945. 1989.

CHI, S.C.; JUN, H.W.: "Anti-inflammatory Activity of Ketoprofen Gel on Carrageenan-Induced Paw Edema in Rats". J. Pharm. Sci. 79 (11): 974 - 977. Nov. 1990.

CHI, S.C.; JUN, H.W.: "Release Rates of Ketoprofen from Poloxamer Gels in a Membraneless Diffusion Cell". J. Pharm. Sci. 80 (3): 280 - 283. Marzo, 1991.

CHIEN, Y.W.: " Transdermal Controlled Systemic Medications". Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 31. Cáp. 8. Dekker, 1987.

CID, E.: "Aspectos Biofarmacéuticos y Farmacocinéticos de la Absorción Percutánea". Pharmaklinik, Vol. 1, N° 2, 129 - 137. 1987.

"Circular AEFI", Resumen de la Conferencia del Prof. Ian Steel, 6 - 7. Dic. 1991.

"CIS Newsletter". News and Information for Galai CIS Users. Galai Production Ltd. Israel, 1990.

COLDMAN, M.F.; POULSEN, B.J., et al.: "Enhancement of Percutaneous Absorption by the Use of Volatile:Nonvolatile Systems as Vehicles". J. Pharm. Sci. Vol. 58, Nº 9, 1098 - 1102. Sept. 1969.

CONFALONIERI, C.; CRISTINA, G., et al.: "The Use of a New Laser Particle Sizer and Shape Analyser to Detect and Evaluate Gelatinous Microparticles Suspended in Reconstituted Anthracycline Infusion Solutions". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 9, Nº 1, 1 - 8. 1991.

CORDOBA, M. ; RAPOSO, R.: "Estudio Comparativo de Emulgentes Clásicos y Modernos". Industria Farmacéutica, 55 -64. Mayo / Junio 1987.

CÓRDOBA, M.; BUESA, O., et al.: "Nuevas Formulaciones Dermatológicas con Antibióticos I. Reología". Industria Farmacéutica. Enero - Febrero 1988.

CÓRDOBA, M.; BUESA, O., et al.: "Nuevas Formulaciones Dermatológicas con Tetraciclina II. Cesi3n, Estabilidad y Biodisponibilidad". Industria Farmacéutica. Marzo - Abril 1988.

CÓRDOBA, M.; BRAVO, L.; BUESA, O.: "Extensibilidad y Penetrometría de Nuevas Formulaciones de Uso T3pico con Elastina". Pharmaklinik, Vol. 4, Nº 1. 1990.

CÓRDOBA, M.; BRAVO, L.; BUESA, O.: "Factor de Deslizamiento y Ph en Nuevas Formulaciones de Uso T3pico con Elastina". Pharmaklinik, Vol. 4, Nº 2. 1990.

CURCIO, L.; RIGAMONTI, S.: "Approccio Alla Caratterizzazione Tecnologica e Biofarmaceutica Dei Preparati Dermatologici". Boll. Chim. Farm. 110, 421 - 427. 1971.

DÄRR, A.: "Tecnología Farmacéutica" . Texto para el Ingeniero Farmacéutico. 4ª ed en lengua castellana. Ed. Acribia. Cáp. 13. 1981.

DE CONTE, O.; BATLLE, C.: "Productos Emolientes, Protectores y Cicatrizantes Epiteliales". Vol. 3, Nº 10, 41 - 46. Nov. 1989.

DE ROECK, Y.: "Les Préparations Dermatologiques au Niveau de la Pharmacie Hospitalière". Labo - Pharma. Probl. Tech. 30, Nº 323, 539 - 545. Sept. 1982.

DEL POZO, A.; SUÑE, J.M.: "Consistencia de Formas Farmacéuticas Semisólidas: Ensayo de Penetrometría". El Farmacéutico, Vol. 25, 63 - 70. 1986.

DEL POZO, A.; HALBAUT, L.: "Estudio Galénico de la Base Soft Care 1722". Offarm, 44 - 46. Sept. 1989.

DEL POZO, A.; GARCÍA, M.J., et al.: "Estabilización de Emulsiones A/O". Offarm, Vol. 8, Nº 12, 53 - 54. Nov. 1989.

DEL POZO, A.; FAULÍ, C., et al.: "Estudio Galénico de la Base F2230F W/O para Elaboración de Emulsiones en Frío". Offarm, 31 - 39. Enero 1989.

DEL POZO, A.; GARCÍA, M.J.: "Formulación de Medicamentos. Consideraciones Farmacotécnicas acerca del Ácido Salicílico". Offarm, 43 - 44. Oct. 1989.

DEL POZO, A.; HALBAUT, L., et al.: "Estudio Farmacotécnico de Excipientes A/O de Emulsificación en Frío de Interés en Formulación Oficial". Offarm, 46 - 47. Marzo, 1990.

DELONCA, H., et al.: "Penetrométrie et Relation de Velon". Ann. Pharm. Fr. 23, 551 -560. 1965.

DENOEL, A.; JAMINET, Fr.: "Pharmacie Galénique". Tomo V. Les Presses Universitaires de Liege. 1971.

DIEZ, I.; COLOM, H., et al.: "A Comparative *In Vitro* Study of Transdermal Absorption of a Series of Calcium Channel Antagonists". J. Pharm. Sci. Vol. 80, Nº 10, 931 - 934. Oct. 1991.

DOLZ, M.; GONZÁLEZ, F., et al.: "Comportamiento Reológico de un Gel de Celulosa Microcristalina - Carboximetil Celulosa Sódica, MCC- CMC. Ecuaciones Empíricas de la Viscosidad en Función de los Tiempos de Agitación y Almacenamiento". Ciencia e Industria Farmacéutica, Vol. 7 (2ª época), Nº 6, 172 - 176. Junio 1988.

Farmacopea Europea, 2ª edición. Parte II. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1991.

FERNÁNDEZ, C.; DOMENECH, J., et al.: "Penetración Cutánea de Fármacos (II)". Offarm, 24 - 33. Julio - Agosto, 1989.

FERNÁNDEZ, C.; DOMENECH, J., et al.: "Penetración Cutánea de Fármacos (1ª Parte)". Offarm, 67 - 80. Junio, 1989.

"Ficha de Transparencia 7". CINIME, DGFPs e INSALUD. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1987.

FLOREY, K.; et al.: "Analytical Profiles of Drug Substances". Academic Press (444 - 469). 1981.

FLOUVAT, B., ROUX, A., et al.: "Pharmacokinetics of Ketoprofen in Man After

Repeated Percutaneous Administration". *Arzneimittelforschung*. 39 (7): 812 - 815. Julio 1989.

FRANQUESA, R.: "Determinación de la Estabilidad de Medicamentos". *Ciencia e Industria Farmacéutica*, Vol. 3, Nº 4, 108 - 134. 1971.

FRANQUESA, R.: "Estabilidad de Medicamentos". *Ciencia e Industria Farmacéutica*, Nº 7, 187 - 198. Julio, 1976.

FRESNO, M.J.; GÓMEZ, M.P., et al.: "Influencia de la Sustitución del Espermaceti por Palmitato de Cetilo en las Características Galénicas de Excipientes-Emulsión". *Ciencia Farmacéutica*. 2 (1): 41 - 46. 1992.

GARCÉS, J.; MARINÉ, A., et al.: "Evaluación y Control de Calidad de los Métodos de Análisis Químico. IV. Parámetros que Caracterizan al Método Analítico (2): Criterios de Fiabilidad (Límite de Detección)". *Ciencia e Industria Farmacéutica*, Vol. 7 (2ª época), Nº 7 - 8. Julio - Agosto 1988.

GARCÉS, J.; MARINÉ, A.: "Evaluación y Control de Calidad de los Métodos de Análisis Químico. VII. Control de Calidad Interlaboratorios: Determinación de la Repetibilidad y Reproducibilidad por Ensayos Interlaboratorios (Primera Parte)". *Ciencia e Industria Farmacéutica*, Vol. 8 (2ª época), 137 - 142. 1989.

Gattefossé, Información sobre Excipientes. Av. Diagonal 460, Barcelona.

GLOOR, M.; SHABAFROUZ, H.: "Selection of the Acceptor Medium in In Vitro Measurements of Drug Release from Dermatological Ointments". *Dermatologica*, Vol. 166, 69 - 74. 1983.

GOTO, S.; KAWATA, M., et al.: "Preparation and Evaluation of Eudragit Gels. I: Eudragit Organogels Containing Drugs as Rectal Sustained-Release Preparations". *J. Pharm. Sci.* Vol. 80, Nº 10, 958 - 961. Oct. 1991.

GRIMALT, F.: "Formulación Tópica en Dermatología (y III): Aplicación Práctica y Proceder Terapéutico". Vol. 4, Nº 10, 495 - 507. Dic. 1989.

GUYOT, J.C.; THOMAS, P.: "Formulation des Préparations Dermopharmaceutiques". Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille. Nº 1, Vol. 38, 47 - 49. 1982.

HANSON, W.A.: "Handbook of Dissolution Testing". Cáp. 4. Aster Publishing Corporation. 1991.

HANSON, W.A.: "Dissolution: Past, Present and Future". Jornada sobre Ensayos de Disolución. Centro Nacional de Farmacobiología. Madrid. Abril 1992.

HAWKINS, G.S.; REIFENRATH, W.G.: "Influence of Skin Source, Penetration Cell Fluid, and Partition Coefficient on *In Vitro* Skin Penetration". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 75, Nº 4, 378 - 381. Abril 1986.

HAYBALL, P.J.; NATION, R.L., et al.: "Enantiospecific Analysis of Ketoprofen in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography". J. of Chromatography, 570, 446 - 452. 1991.

HELMAN, J.: "Farmacotécnica Teórica y Práctica". Ed. Continental, S.A., 1982.

HIGUCHI, W.I.: "Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments". J. Pharm. Sci. Vol. 51, Nº 8, 802 - 804. Agosto 1962.

HIGUERA, A.: "La Preparación de Emulsiones (2ª parte)". Offarm, 65 - 89. Abril 1989.

HIGUERA, A.: "La Preparación de Emulsiones (1ª Parte)". Offarm, Vol. 8, Nº 3, 45 - 48. Marzo, 1989.

IDSON, B.: "Topical Vehicle Design". *Cosmetics and Perfumery*, Vol. 90, 25 - 29. Enero 1975.

ILLEL, B.; SCHAEFER, H., et al.: "Follicles Play an Important Role in Percutaneous Absorption". *Journal of Pharm. Sciences*, Vol. 80, Nº 5, 424 - 427. Mayo 1991.

ITHO, T.; MAGAVI, R., et al.: "A Method to Predict the Percutaneous Permeability of Various Compounds: Shed Snake Skin as a Model Membrane". *Pharm. Res.* 7 (12): 1302 - 1306. Dic. 1990.

JAMALI, F.; BROCKS, D.R.: "Clinical Pharmacokinetics of Ketoprofen and its Enantiomers". *Clin. Pharmacokinet.* 19: 197 - 217. 1990.

JOHNSON, R.; NUSBAUM, B.P.: "Transfer of Topically Applied Tetracycline in Various Vehicles". *Arch. Dermatol.* Vol. 119, 660 - 663. Agosto 1983.

KATZ, M.: "In Drug Design". Ed. Ariens, J. Vol. 4. Academic Press. Nueva York, 1973.

KAWASHIMA, Y.; HINO, T., et al.: "Shear-Induced Phase Inversion and Size Control of Water/Oil/Water Emulsion Droplets with Porous Membrane". *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 145, Nº 2. Sept. 1991.

KAWATA, M.; SUZUKI, T., et al.: "Preparation and Evaluation of Eudragit Gels. II: *In Vitro* Release of Salicylic Acid, Sodium Salicylate, and Ketoprofen from Eudragit L and S Organogels". *J. Pharm. Sci.* Vol. 80, Nº 11, 1072 - 1074. Nov. 1991.

KLOOS, C.: "Stability and Shelf life". *BIRA Journal*, Vol. 10, Nº 7, 7 - 10. 1991.

KOCKELBERGH, M.; VERSPEELT, P., et al.: "Local Anti-inflammatory Treatment with a Ketoprofen Gel: Current Clinical Findings". *Acta Belg. Med. Phys.* 8 (4):

205 - 23. Oct. - Dic. 1985.

KOMATA, Y.; INAOKA, M., et al.: "*In Vitro* Percutaneous Absorption of Thiamine Disulfide from a Mixture of Propylene Glycol and Fatty Acid". J. Ph. Sci. Vol. 81, N° 8, 744 - 746. 1992.

KUBOTA, K.; YAMADA, T.: "Finite Dose Percutaneous Drug Absorption: Theory and Its Application to *In Vitro* Timolol Permeation". J. Pharm. Sci. Vol. 79, N° 11, 1015 - 1019. Nov. 1990.

KUBOTA, K.; MAIBACH, H.I.: "Estimation of the Permeability Coefficient from a Finite-Dose, *In Vitro* Percutaneous Drug Permeation Study". J. Pharm. Sci. Vol. 80, N° 10, 1001 - 1002. Oct. 1991.

KUBOTA, K.; MAIBACH, H.I.: "A Compartment Model for Percutaneous Absorption: Compatibility of Lag Time and Steady-State Flux with Diffusion Model". J. Ph. Sci. Vol. 81, N° 9, 863 - 865. 1992.

KYUKI, K.: "Evaluation of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) Intended for Use as Topical Anti-inflammatory Drugs". Nippon-Yakurigaku-Zasshi. 79 (6): 461 - 485. Junio 1982.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A., et al.: "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 3ª ed. Cap. 18. Lea and Febiger. Filadelfia, 1986.

LIEBERMAN, H.A.; RIEGER, M.N., et al.: "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volume 1". Marcel Dekker, Inc. Nueva York. 1988.

LOFTSSON, T.; BODOR, N.: "Improved Delivery through Biological Membranes X: *Percutaneous Absorption and Metabolism of Methylsulfinylmethyl 2-Acetoxybenzoate and Related Aspirin Prodrugs*". J. Pharm. Sci. Vol. 70, N° 7, 756 - 758. Julio 1981.

LOTTEAU, P.; SEILLER, M., et al.: "Les Pommades: Propositions D'essais. Rapport d'une Commission SFSTP". S.T.P. Pharma 6 (5) 333 - 343. 1990.

LOTTI, B.: "Identificazione di Alcuni Agenti Anti-inflammatory non Steroidei". Boll. Chim. Farm. 114, 351 - 354. 1975.

MAHLER, E.: "Les Dispersions. Leurs Structures, Leurs Stabilités et L'etude de Leurs Consistances". 47 - 51. Editions Camugli Lyon. Sept. 1968.

"MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia". 30 ed. Ed. James E.F. Reynolds. The Pharmaceutical Press. 21 - 22. 1993.

MATUCCI - CERINIC, M.; CASINI, A.: "Ketoprofen vs Etofenamate in a Controlled Double-Blind Study: Evidence of Topical Effectiveness in Soft Tissue Rheumatic Pain". Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 8 (3): 157 - 160. 1988.

MERCK INDEX, 10ª ed., Ed. M. Windholz, Pub. Merck & Co. Inc. Rahway, U.S.A. Pág. 762. 1983.

MILLÁN, R. ; RODRÍGUEZ, I., et al.: "Formas Semisólidas de Monosalicilato de Etilénglicol. Aspectos Galénicos y Disponibilidad". Industria Farmacéutica, 81 - 87. Julio / Agosto 1988.

MIYAZAKI, S.; YOKOUCHI, C., et al.: "Pluronic F-127 Gels as a Novel Vehicle for Rectal Administration of Indomethacin". Chem. Pharm. Bull. 34 (4): 1801 - 1808. 1986.

MURA, P.; LIGUORI, A., et al.: "*In Vitro* Study of Clonazepam Diffusion Kinetics from Solutions or Hydrophilic Gel". Pharm. Acta Helv. 65, Nº 11, 298 - 303. 1990.

MUTIMER, M.N.; RIFFKIN, CH., et al.: "Modern Ointment Base Technology II.

Comparative Evaluation of Bases". Journal of the American Pharmaceutical Association. Vol. 45, Nº 4, 212 - 218. Abril 1956.

NOGUEIRA, L.; CORREIA, A., et al.: "Técnica Farmacéutica y Farmacia Galénica". Fundação Calouste Gulberkian. 3ª ed. Vol 2, cáp. 12. Lisboa 1990.

Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Vol. III. 21 - 30. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

OGISO, T.; SHINTANI, M.: "Mechanism for the Enhancement Effect of Fatty Acids on the Percutaneous Absorption of Propranolol". J. Pharm. Sci. Vol. 79, Nº 12, 1065 - 1071. Dic. 1990.

OGISO, T.; IWAKI, M., et al.: "Enhancement of Percutaneous Absorption by Laurocapram". J. Ph. Sci. Vol. 81, Nº 8, 762 - 767. 1992.

ORIENTI, I.; ZECCHI, V., et al.: "Diffusion of Ketoprofen from Coprecipitates Through a Non Porous Lipidic Membrane". Boll. Chim. Pharm. 128 (11): 336 - 343. Nov. 1989.

ORIENTI, I.; ZECCHI, V.; et al.: "Release of Ketoprofen from Dermal Bases in Presence of Cyclodextrins: Effect of the Affinity Constant Determined in Semisolid Vehicles". Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 943 - 947. 1991.

"Panorama Actual del Medicamento (P.A.M.)". Revisión 151, 62 - 63. 1992.

PARDO, A.; SHIRI, Y., et al.: "Partial Molal Volumes and Solubilities of Physostigmine in Isopropanol: Isopropyl Myristate Solvents in Relation to Skin Penetrability". J. Pharm. Sci. Vol. 80, Nº 6, 567 - 572. Junio 1991.

PARRA, J.L.; CODERCH, L., et al.: "La Vía Tópica y la Absorción Percutánea de los Cosméticos". Tecnifarma. Nº 9, 5 - 10. Abril, 1994.

PELLERIN, F., et al.: "Interaction Contenant / Contenu. Rapport d'une Commission SFSTP". S.T.P. Pharma 6 (10) 746 - 752. 1990.

PEPPAS, N.A.: "Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers". Pharm. Acta Helv. 60, N° 4, 110 -111. 1985.

PMA's Joint QC-PDS Stability Committee: "Room-Temperature Stability Studies: Storage Conditions". Pharmaceutical Technology International. Nov. - Dic. 48 - 51. 1991.

PONEC, M.; HAVERKORT, M., et al.: "Use of Human Keratinocyte and Fibroblast Cultures for Toxicity Studies of Topically Applied Compounds". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 79, N° 4, 312 - 316. Abril 1990

POULSEN, B.J.; YOUNG, E., et al.: "Effect of Topical Vehicle Composition on the In Vitro Release of Fluocinolone Acetonide and its Acetate Ester. J. Pharm. Sci. Vol. 57, N° 6, 928 - 933. Jun. 1968.

POULSEN, B.J.: "The Use of Models in Estimating Vehicle Effects on the Activity of Topical Corticosteroid Formulations". Br. J. Derm. 82, Suppl. 6, 49 - 52. 1970.

POULSEN, B.J.: "Drug Design". Ed. Äriens, E.J. Vol. IV. Academic Press. Nueva York, 1973.

PROSERPIO, G.; LA MACCHIA, G., et al.: "Eccipienti per Corticosteroidi ad Uso Topico". Relata Technica, N° 33, 59 - 70. 1982.

Quimidroga, S.A., Información sobre Carbopol[®]. Barcelona.

REIFENRATH, W.G.; CHELLQUIST, E.M., et al.: "Percutaneous Penetration in the Hairless Dog, Weanling Pig and Grafted Athymic Nude Mouse: Evaluation of

Models for Predicting Skin Penetration in Man". British Journal of Dermatology III, Suplemento 27, 123 - 135. 1984.

REIFENRATH, W.G.; HAWKINS, G.S., et al.: "Percutaneous Penetration and Skin Retention of Topically Applied Compounds: An In Vitro - In Vivo Study". J. Pharm. Sci. Vol. 80, Nº 6, 526 - 532. Junio 1991.

REMYNTO: "Farmacia". 17ª ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1987.

RICHARDSON, extraído de NOGUEIRA, L.; CORREIA, A., et al.: "Técnica Farmacéutica y Farmacia Galénica". Fundação Calouste Gulberkian. 3ª ed. Vol 2, cap. 12. Lisboa 1990.

RIUS, F. ; SELVA, J., et al.: "Estudio Reológico de Dos Suspensiones Orales de Fenitoína". Ciencia e Industria Farmacéutica. Nº 8 (2ª época), 180 - 183. 1989.

ROBERT, G.; GLAS, B.: "Formulation des Preparations Dermatologiques". Sci. Techn. Pharm. T. 11 - Nº 1, 17 - 33. Enero 1982.

RODRÍGUEZ, A.M.; CADÓRNIGA, R.: "Estudio de la Cesión de Medicamentos a Través de Membranas Artificiales. III. Estudio Comparativo. C.I.F. 8 (2ª época), 125 - 131. 1989.

ROSS, G.: "Importance of Pharmaceutical Formulation for Dermatological Preparations". Boll. Chim. Farm. 120, 437 - 457. 1981.

RUIZ, M.A. ; CEREZO, A., et al.: " Propiedades de las Suspensiones de Hidróxido de Aluminio. Influencia de Ciertos Coadyuvantes Tecnológicos". Industria Farmacéutica, 95 - 99. Nov. / Dic. 1987.

SANCHEZ, J.; CASTILLO, I.M., et al.: "Formulaciones Tópicas de Povidona

Yodada: I. Elaboración y Estudio de su Estabilidad". Industria Farmacéutica, 45 - 52, Julio / Agosto 1989.

SÁNCHEZ, J.; CASTILLO, M.I., et al.: "Formulaciones Tópicas de Povidona Yodada: II. Propiedades Reológicas y Extensibilidad". Industria Farmacéutica, Año IV, N° 6, 73 - 80. Nov - Dic. 1989.

SASAKI, H.; KOJIMA, M., et al.: "Enhancing Effect of Pyrrolidone Derivatives on Transdermal Penetration of 5-Fluorouracil, Triamcinolone Acetonide, Indomethacin, and Flurbiprofen". J. Pharm. Sci. Vol. 80, N° 6, 533 - 538. Junio 1991.

SAUDEMON, M.: "Excipients et Technologie des Formes Topiques". Labo - Pharma. Probl. Tech. 30, N° 326, 829 - 326. Dic. 1982.

SCHEUPLEIN, R.J.; BLANK, I.H.: "Permeability of the Skin". Physiological Reviews, 501, 702. 1971.

SCRIP "World Pharmaceutical News". N° 1490, pág. 18. Febrero, 1990.

SHAH, V.P.; ELKINS, J., et al.: "Relationship Between *In Vivo* Skin Blanching and *In Vitro* Release Rate for Betamethasone Valerate Creams". J. Pharm. Sci. Vol. 81, N° 1, 104 - 106. Enero 1992.

STARK, J.F.; CHRISTIAN, J.E., et al.: "A Comparative Study of Surfactant Influence on the Release of Ions from an Emulsified Ointment Base". Journal of the American Pharmaceutical Association, Vol. 47, N° 3, 223 - 226. Marzo 1958.

SUGIBAYASHI, K.; NAKAYAMA, S., et al.: "Mechanism of Skin Penetration-Enhancing Effect by Laurocapram". J. Pharm. Sci. Vol. 81, N° 1, 58 - 64. Enero 1992.

SUÑÉ, J.M.; CERESO, A.: "Reología en Pomadas: I. Revisión de Métodos para su Estudio". Ars. Pharm. VIII, 5 - 6. 1967.

SUÑÉ, J.M.: "Envasado y Acondicionamiento de Cosméticos y Productos Dermofarmacéuticos". Offarm, Vol. 9, Nº 1, 43 - 49. Enero, 1990.

TAYAR, N.E.; TSAI, R-S, et al.: "Percutaneous Penetration of Drugs: A Quantitative Structure - Permeability Relationship Study". J. Pharm. Sci. Vol. 80, Nº 8, 744 - 749. Agosto 1991.

TOMAS, M.C.: "Control de Conservación". Glyco Ibérica, S.A. Premio Soler y Batlle 1980.

U.S. Pharmacopeia. National Formulary (USP 23. NF 18). The United States Pharmacopeial Convention Inc., 1995.

VALETTE, G.; WEPIERRE, J.: "International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics". Section 78. Ed. Cohen, Y. Vol. 2. Pergamon Press. Londres, 1971.

VEYS, E.M.: "20 Years' Experience with Ketoprofen". Scand. J. Rheumatol. Vol. 20, Suppl. 90. 1991.

VITALI, G.: "Controlled Clinical Experiment with the Topical Use of 2-(3-Benzoyl-phenyl) Propionic Acid at Three Different Concentrations". Clin-Ter. 94 (3): 257 - 273. Agosto 1980.

WASHINGTON, C.: "Particle Size Analysis in Pharmaceutics and Other Industries. Theory and Practice". Cáp. 1. 1ª ed. Ellis Horwood Limited. Reino Unido, 1992.

WILLIAMS, P.L.; CARVER, M.P., et al.: "A Physiologically Relevant Pharmacokinetic Model of Xenobiotic Percutaneous Absorption Utilizing the

Isolated Perfused Porcine Skin Flap". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 79, Nº 4, 305 - 311. Abril 1990.

WOOD, J.H.; GILES, W.H., et al.: "Problems in Cosmetic Rheology". J. Soc. Cosmet. Chem. 15, 564 - 577. 1964.

WU, S.T.; SHIU, G.K., et al.: "*In Vitro* Release of Nitroglycerin from Topical Products by Use of Artificial Membranes". J. Pharm. Sci. Vol. 81, Nº 12, 1553 - 1556. Dic. 1992.